

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Duplaxil 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de Duplaxil contiene 400 mg de sulfato de hidroxiclороquina (equivalente a 310 mg de hidroxiclороquina base).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Duplaxil 400 mg comprimidos recubiertos con película son de color blanco, ranurados, oblongos, biconvexos de aproximadamente 14 mm de largo x 7 mm de ancho x 6 mm de altura.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Duplaxil está indicado en adultos para:

- La prevención y el tratamiento de la malaria no complicada causada por especies de *Plasmodium* sensibles, como alternativa a la cloroquina (cuando no resulten adecuados o no estén disponibles los tratamientos de primera elección) (ver secciones 4.4 y 5.1).
- El tratamiento sintomático de la artritis reumatoide.
- El tratamiento del lupus eritematoso discoide y del lupus eritematoso sistémico.
- El tratamiento de la fotodermatosis.

Duplaxil está indicado en adolescentes (a partir de 12 años de edad) y niños de 6 a 11 años (peso corporal ideal  $\geq 31$  kg) para:

- El tratamiento del lupus eritematoso discoide.
- El tratamiento del lupus eritematoso sistémico.
- El tratamiento de artritis idiopática juvenil (en combinación con otros tratamientos).
- La prevención y el tratamiento de la malaria no complicada causada por especies sensibles de *plasmodium*, como alternativa a la cloroquina (cuando no resulten adecuados o no estén disponibles los tratamientos de primera elección).

Se deberían tener en cuenta las directrices oficiales y la información local sobre la prevalencia de la resistencia a los fármacos antipalúdicos. Por lo general, las directrices oficiales son, entre otras, las publicadas por la OMS y las autoridades sanitarias.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Las recomendaciones de dosis hacen referencia al sulfato de hidroxiclороquina y no a la hidroxiclороquina base. La dosis se debe administrar en función del peso corporal. En personas con sobrepeso, la dosis no se

debe basar en el peso real, sino en el peso ideal. Si se basa en el peso real, la dosis podría suponer una sobredosis en personas con sobrepeso.

### ***Artritis reumatoide***

*Adultos:*

Inicialmente 400-600 mg al día. Dosis de mantenimiento: 200-400 mg al día.

### ***Artritis idiopática juvenil***

*Población pediátrica:*

Debe emplearse la dosis mínima eficaz y no deberán superarse los 6,5 mg/kg/día, basada en el peso corporal ideal o 400 mg por día (la que sea menor).

### ***Lupus eritematoso sistémico y discoide***

*Adultos y adolescentes:*

Inicialmente 400-600 mg al día. Dosis de mantenimiento: 200-400 mg al día.

Dosis de mantenimiento:

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

|          |        |
|----------|--------|
| 31-49 kg | 200 mg |
|----------|--------|

|          |   |
|----------|---|
| 50-64 kg | 200 mg un día – el día siguiente 400 mg, luego nuevamente 200 mg el día siguiente, etc. |
|----------|---|

|         |        |
|---------|--------|
| ≥ 65 kg | 400 mg |
|---------|--------|

*Población pediátrica:*

Debe emplearse la dosis mínima eficaz y no deberán superarse los 6,5 mg/kg/día, basada en el peso corporal ideal.

### ***Fotodermatosis***

*Adultos:*

400 mg por día en una dosis única.

El tratamiento solo debe administrarse durante periodos de máxima exposición a la luz.

### ***Profilaxis de la malaria***

La dosis se debe administrar el mismo día de la semana cada semana.

En áreas endémicas de *Plasmodium ovale* y/o *Plasmodium vivax*, sería recomendable la profilaxis concomitante con fosfato de primaquina durante las últimas dos semanas o inmediatamente después de finalizar la profilaxis con hidroxicloroquina (ver sección 4.4).

*Adultos:*

400 mg (1 comprimido) a la semana.

La profilaxis se debe iniciar una semana antes de la llegada y continuar durante al menos las 4 semanas siguientes a abandonar la zona de malaria.

*Población pediátrica:*

La profilaxis se debe iniciar dos semanas antes de la llegada y continuar durante al menos las 4 semanas siguientes a abandonar la zona de malaria. Debe evitarse un uso prolongado como profilaxis de la malaria en niños.

La dosis profiláctica semanal es de 6,5 mg por kg de peso corporal, pero no puede superar la dosis máxima en adultos independientemente del peso corporal.

### ***Tratamiento de la malaria no complicada***

En el caso de infecciones documentadas por *Plasmodium ovale* y/o *Plasmodium vivax*, se debe añadir fosfato de primaquina para un tratamiento radical completo (ver sección 4.4).

*Adultos:*

Inicialmente 800 mg (2 comprimidos), 6 horas después 400 mg (1 comprimido) y después 400 mg (1 comprimido) al día durante 2 días o 3 días para personas que pesen más de 60 kg.

#### *Población pediátrica:*

Adolescentes (a partir de 12 años de edad) y niños  $\geq 6$  años ( $\geq 31$  kg):

Se debe administrar una dosis máxima de tratamiento de 30 mg/kg en función del peso corporal ideal durante los 2 días de tratamiento siguiendo estas instrucciones:

Inicialmente: 13 mg/kg (no exceder los 800 mg)

Segunda dosis: 6,5 mg/kg (no exceder los 400 mg), 6 horas después.

Tercera dosis: 6,5 mg/kg (no exceder los 400 mg), 24 horas después de la primera dosis.

Cuarta dosis: 6,5 mg/kg (no exceder los 400 mg), 48 horas después de la primera dosis.

#### Población especial

##### *Pacientes con función renal y hepática reducida*

Puede ser necesario ajustar la dosis durante el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### *Población pediátrica*

Debe emplearse la dosis mínima eficaz y no deberá superarse la dosis máxima para adultos independientemente del peso corporal. La hidroxiclороquina está contraindicada en niños  $< 6$  años (peso corporal ideal  $< 31$  kg) (ver sección 4.3).

#### Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película deberían tomarse sin masticar, con alimentos o con un vaso de leche.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Retinopatía, maculopatía
- Hipersensibilidad a compuestos con 4-aminoquinolinas

La hidroxiclороquina está contraindicada en niños menores de 6 años ( $< 31$  kg).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trastornos oculares

Antes de iniciar un tratamiento prolongado, el paciente se debe someter a una exploración oftalmológica para evaluar su agudeza visual, su campo visual central, la visión del color y la oftalmoscopia. Esta exploración debe repetirse, como mínimo, trimestralmente.

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

La frecuencia de estas exploraciones se debe aumentar y adaptar al paciente en los siguientes casos:

- Dosis diaria superior a 6,5 mg/kg peso del peso corporal ideal (masa corporal magra). El peso corporal absoluto utilizado como guía para determinar la dosis, podría provocar una sobredosis en pacientes obesos (ver sección 4.2).
- Insuficiencia renal;
- Dosis acumuladas de más de 200 g;
- Personas de edad avanzada;
- Pacientes con problemas de visión.

Si se observa algún trastorno visual (agudeza visual, visión del color), el fármaco se debe suspender inmediatamente, y se debe poner al paciente bajo observación para detectar cualquier posible progresión de la anomalía. Los cambios en la retina (y las alteraciones visuales) pueden progresar incluso después de haber interrumpido el tratamiento (ver sección 4.8).

El riesgo de patología retiniana con 4-aminoquinolinas parece estar relacionado con la dosis y aumenta, probablemente, cuando se exceden las dosis recomendadas. 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.

Los pacientes deben disminuir la exposición a la luz como medida preventiva (estudios en ratas han demostrado que la hidroxiclороquina se acumula en el ojo).

En el caso de terapia prolongada, la dosis diaria debe mantenerse lo más baja posible, con una dosis de mantenimiento total de 400 mg/día/año como límite superior, que corresponde a 6 mg/kg.

No se recomienda el uso concomitante de hidroxiclороquina con medicamentos que se sabe que inducen toxicidad retiniana, como el tamoxifeno.

Hidroxiclороquina se debe administrar con precaución en pacientes:

- 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 y la lactancia (ver sección 4.6).

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

#### Hipoglucemia

Se ha demostrado que la hidroxiclороquina causa hipoglucemia grave, incluida la pérdida de conciencia que podría ser mortal en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes que toman hidroxiclороquina deben ser advertidos acerca del riesgo de hipoglucemia e informados de los signos y síntomas clínicos asociados. Los pacientes que presenten síntomas clínicos indicativos de hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxiclороquina se deben someter a un control de su nivel de glucosa en sangre y a una revisión del tratamiento según sea necesario.

#### Prolongación del intervalo QT

Se ha demostrado que la hidroxiclороquina prolonga el intervalo QTc en algunos pacientes.

La hidroxiclороquina se debe emplear con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida documentada y/o factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT, tales como:

- Enfermedad cardíaca, p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio,
- Afecciones proarrítmicas, p. ej., bradicardia (< 50 lpm),
- Antecedentes de disritmias ventriculares,
- Hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregida,
- Durante la administración concomitante con agentes prolongadores del intervalo QT (ver sección 4.5), ya que esto puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares, en ocasiones con desenlace mortal.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar al incrementar las concentraciones del principio activo. Por lo tanto, no se debe exceder la dosis recomendada (ver también las secciones 4.8 y 4.9). Si se detectan signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con hidroxiclороquina, debe interrumpirse el tratamiento y se realizará un ECG.

#### Trastornos cardíacos

Se han notificado casos de cardiomiopatía, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con hidroxiclороquina (ver secciones 4.8 y 4.9). Es recomendable la monitorización de los signos y síntomas de una cardiomiopatía y se debe interrumpir el tratamiento con hidroxiclороquina 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 (ver sección 4.8).

#### Hepatotoxicidad

Se han notificado casos graves de daño hepático inducido por medicamentos (DILI, por sus siglas en inglés), incluidos daño hepatocelular, daño hepático colestásico, hepatitis aguda, daño hepático mixto hepatocelular/colestásico e insuficiencia hepática fulminante (incluidos casos mortales) durante el uso de hidroxiclороquina.

Los factores de riesgo pueden incluir enfermedad hepática preexistente o condiciones predisponentes como deficiencia de uroporfirinógeno descarboxilasa o medicamentos hepatotóxicos concomitantes.

Se debe realizar una evaluación clínica inmediata y pruebas de función hepática en pacientes que presenten síntomas que puedan indicar una lesión hepática.

Para los pacientes con anomalías significativas de la función hepática (ver sección 4.8), los médicos deben evaluar los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento.

#### Reactivación de la hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes tratados con hidroxiclороquina en combinación con otros inmunosupresores.

#### **Otros seguimientos durante el uso a largo plazo**

En tratamientos a largo plazo, la dosis diaria debe mantenerse tan baja como sea posible. El límite superior es de 400 mg/día/año, lo que corresponde a 6 mg/kg.

También se procederá con precaución cuando se utilice en los siguientes casos:

- Pacientes con enfermedad renal o hepática, y en aquellos que toman medicamentos conocidos por afectar a esos órganos. La dosis deberá ajustarse como corresponda (ver sección 4.2).
- Pacientes con trastornos sanguíneos, neurológicos o gastrointestinales graves.

También se recomienda precaución en pacientes con sensibilidad a la quinina, pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, pacientes con porfiria cutánea tarda que puede exacerbarse por la hidroxiclороquina, y en pacientes con psoriasis, ya que parece aumentar el riesgo de reacciones cutáneas.

Los pacientes en tratamiento a largo plazo deben hacerse periódicamente análisis de sangre (hemograma completo), y si se detectan anomalías, se debe suspender el tratamiento con hidroxicloroquina (ver sección 4.8).

Todos los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo deben someterse a un examen periódico de la función musculoesquelética y los reflejos tendinosos. Si se presenta debilidad, se debe suspender el tratamiento (ver sección 4.8).

#### Trastornos del sistema nervioso

Los pacientes con epilepsia deben ser controlados de forma regular.

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

#### Comportamiento suicida y trastornos psiquiátricos

Se han notificado comportamiento suicida y trastornos psiquiátricos en algunos pacientes tratados con hidroxicloroquina (ver sección 4.8). Los efectos adversos psiquiátricos suelen aparecer en el primer mes después del inicio del tratamiento con hidroxicloroquina y se han notificado también en pacientes sin antecedentes de trastornos psiquiátricos. Se debe advertir a los pacientes que consulten rápidamente al médico si presentan síntomas psiquiátricos durante el tratamiento.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Proteger de la luz directa del sol.

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

#### Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Durante el tratamiento con hidroxicloroquina se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden requerir hospitalización, ya que estas enfermedades pueden ser potencialmente mortales e incluso mortales. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas graves, se debe retirar inmediatamente la hidroxicloroquina y considerar un tratamiento alternativo.

#### Ototoxicidad

La ototoxicidad por hidroxicloroquina es muy rara pero puede ser irreversible (ver sección 4.8). Los médicos deben informar al inicio a todos los pacientes acerca de los riesgos y considerar la monitorización de aquellos pacientes con causas anteriores o concomitantes de alteración audiovestibular.

#### Malaria

La hidroxicloroquina no es efectiva contra las cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina y los estadios pre-eritrocíticos de *P. vivax* y *P. ovale*.

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

Para evitar recaídas, y debido a la actividad contra las formas hepáticas pre-eritrocíticas (hipnozoitos), se debe añadir fosfato de primaquina a la hidroxicloroquina para la profilaxis terminal y el tratamiento de las infecciones por *Plasmodium ovale* y/o *Plasmodium vivax* (ver sección 4.2).

#### Artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico

La hidroxicloroquina 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.

### Población pediátrica

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

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La hidroxicloroquina puede estar sujeta a interacciones con otros medicamentos como los siguientes:

- Digoxina: la administración concomitante de hidroxicloroquina y digoxina puede provocar un aumento de los niveles de digoxina; los niveles plasmáticos de digoxina se deben controlar rigurosamente en los pacientes que reciban tratamiento concomitante.

- Terapia hipoglucemiante: hidroxicloroquina puede incrementar el efecto de la terapia hipoglucemiante, y puede ser necesaria una reducción de la dosis de insulina o de fármacos antidiabéticos.

- Medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT/con potencial para inducir arritmia cardíaca: la hidroxicloroquina se debe emplear con precaución en pacientes que toman medicamentos con efecto conocido de prolongación del intervalo QT, p. ej., antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y algunos antiinfecciosos debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular (ver secciones 4.4 y 4.9). La halofantrina no debe administrarse con hidroxicloroquina.

La azitromicina debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que potencialmente pueden inducir arritmia cardíaca (p. ej. hidroxicloroquina).

- Ciclosporina: Se han notificado informes aislados de aumento de los niveles plasmáticos de ciclosporina con la administración concomitante de ciclosporina, hidroxicloroquina o cloroquina.

- Umbral convulsivo: Hidroxicloroquina puede disminuir el umbral convulsivo. La administración concomitante de hidroxicloroquina y otros fármacos que reducen el umbral convulsivo (por ejemplo, mefloquina, bupropión) puede aumentar el riesgo de convulsiones.

- Anticonvulsivos: La eficacia de ciertos anticonvulsivos puede disminuir por la administración concomitante de hidroxicloroquina.

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

- Agalsidasa: Existe un riesgo teórico de inhibición de la actividad  $\alpha$ -galactosidasa intra-celular cuando hidroxicloroquina se administra de forma concomitante con agalsidasa.

- Productos terapéuticos básicos: 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 hidroxicloroquina.

- Fenilbutazona: La probabilidad de dermatitis exfoliativa aumenta si se utiliza fenilbutazona durante el tratamiento con hidroxicloroquina.

- Sustancias hepatotóxicas e Inhibidores de la MAO: hidroxicloroquina no debe ser utilizado con sustancias hepatotóxicas (se debe tener precaución con el alcohol en grandes cantidades) y los inhibidores de la MAO.

- Probenecid e Indometacina: La combinación de hidroxiclороquina con probenecid e indometacina aumenta el riesgo de reacciones de sensibilidad y retinopatía.
- Derivados de corticosteroides: el tratamiento concomitante con derivados de corticosteroides puede aumentar la miopatía o miocardiopatía.
- Aminoglucósidos: se debe evitar la combinación de hidroxiclороquina y aminoglucósidos, ya que aumenta la inhibición neuromuscular.
- Pirimetamina/sulfadoxina: La combinación de hidroxiclороquina con pirimetamina/sulfadoxina incrementa significativamente el riesgo de reacciones cutáneas.
- Antagonista del ácido fólico (como el metotrexato): la combinación de hidroxiclороquina con el antagonista del ácido fólico aumentará el efecto del antagonista del ácido fólico.
- Ampicilina: la absorción de ampicilina se puede reducir por el uso concomitante con hidroxiclороquina.
- Fármacos parasimpaticomiméticos: el uso concomitante de hidroxiclороquina con neostigmina y piridostigmina puede causar un efecto antagónico y exacerbar los síntomas de la miastenia gravis.
- Antiácidos: la administración de antiácidos puede causar una reducción en la absorción de hidroxiclороquina. El consumo de estos dos medicamentos se debe espaciar con un intervalo de, al menos, 4 horas.
- Cimetidina: puede inhibir la metabolización de hidroxiclороquina y, por lo tanto, aumentar su semivida.
- Fosfato de cloroquina: Durante la terapia con fosfato de cloroquina, se observaron interacciones, ya que esta sustancia tiene una estructura similar a la hidroxiclороquina. Por lo tanto, estos efectos secundarios no pueden ser excluidos:
  - ✓ Después de la ingestión de metronidazol, se observó una reacción aguda de distonía.
  - ✓ Penicilamina puede aumentar el riesgo de efectos secundarios hematológicos y/o renales, así como reacciones en la piel.
- Vacunación: la producción de anticuerpos puede reducirse mediante la vacunación contra la rabia con vacunas-HDC (se recomienda la vacunación intramuscular para la profilaxis de la rabia). No se monitorizó un efecto sobre la vacunación de rutina (tétanos, difteria, sarampión, poliomielitis, tífus y tuberculosis).

La hidroxiclороquina inhibe el CYP2D6. Se desaconseja el uso concomitante de principios activos que inhiban el CYP2D6.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Los datos de un estudio de cohorte basado en la población que incluyó 2045 embarazos expuestos a hidroxiclороquina sugieren un pequeño aumento en el riesgo relativo (RR) de malformaciones congénitas asociadas con la exposición a hidroxiclороquina en el primer trimestre (n = 112 eventos). Para una dosis diaria de  $\geq 400$  mg, el RR fue de 1,33 (IC del 95%, 1,08 – 1,65). Para una dosis diaria de  $< 400$  mg, el RR fue de 0,95 (IC del 95%, 0,60 – 1,50).

Estudios en animales con la estructuralmente relacionada cloroquina, han mostrado toxicidad para la reproducción en casos de exposición materna elevada (ver sección 5.3). En humanos, la hidroxiclороquina atraviesa la placenta y las concentraciones en sangre del feto son similares a las concentraciones en la sangre materna.



El sulfato de hidroxiclороquina debe evitarse durante el embarazo excepto cuando, a juicio del médico, los posibles beneficios individuales superen los posibles riesgos. Si es necesario el tratamiento con hidroxiclороquina durante el embarazo, se debe usar la dosis efectiva más baja.

En caso de tratamiento prolongado durante el embarazo, se debe tener en cuenta el perfil de seguridad de la hidroxiclороquina, en particular los efectos secundarios oftalmológicos, para el control del niño.

### Lactancia

Hidroxiclороquina se excreta en leche materna en cantidades muy pequeñas (2% – 4% de la dosis materna diaria).

Los datos disponibles en lactantes durante el tratamiento a largo plazo son muy limitados. El médico responsable de la prescripción debe considerar los riesgos y beneficios del uso durante la lactancia, tomando en consideración la indicación y la duración del tratamiento.

Con una dosis una vez por semana, como en el uso para la profilaxis de la malaria, la cantidad disponible de hidroxiclороquina para el lactante se reduce significativamente y la posibilidad de acumulación y toxicidad es mucho menor. Para el uso como profilaxis de la malaria, la hidroxiclороquina puede ser utilizada durante la lactancia. Aunque la lactancia no se considera dañina durante el tratamiento para la profilaxis de la malaria, la cantidad excretada es insuficiente para lograr un efecto profiláctico en el niño.

### Fertilidad

No existen datos disponibles del efecto de la hidroxiclороquina sobre la fertilidad humana. Estudios no clínicos con cloroquina, un principio activo relacionado con la hidroxiclороquina, han mostrado niveles más bajos de testosterona, reducción del peso de los testículos y del epidídimo y anomalías de los espermatozoides en ratas.

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **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 ( $< 1/10.000$ )

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  $\mu\text{g/l}$ .

Los trastornos gastrointestinales son las reacciones adversas más frecuentes, observadas en el 10-20% de los pacientes. Los efectos indeseables pueden desaparecer de manera espontánea o pueden reducirse disminuyendo la dosis y, generalmente 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 monitorizaron los siguientes efectos secundarios:

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- |       |   |
|-------|---|
| Raros | - Inhibición de la médula ósea  |
|       | - Interacción con recuentos sanguíneos como leucocitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia y anemia aplásica. |

Durante el tratamiento con fosfato de cloroquina se ha observado metahemoglobinemia adquirida, así como eosinofilia con infiltración tisular de eosinófilos (principalmente en el pulmón) en casos muy raros. Debido a la relación estructural, estos efectos secundarios no pueden excluirse para hidroxicloroquina.

### 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             | - Inestabilidad afectiva  |
| Poco frecuentes        | - Nerviosismo, insomnio o somnolencia, confusión o parestesia   |
| Frecuencia no conocida | - Comportamiento suicida, psicosis, depresión, alucinaciones, ansiedad, agitación, confusión, delirios, manía y trastornos del sueño. |

### Trastornos del sistema nervioso

- |                        |  |
|------------------------|--|
| Frecuentes             | - Cefalea  |
| Poco frecuentes        | - Mareos   |
| Frecuencia no conocida | - Convulsiones, crisis epilépticas, trastornos extrapiramidales como distonía, discinesia, acatisia, temblores |

### Trastornos oculares

- |                        |  |
|------------------------|--|
| Frecuentes             | - Visión borrosa debido a problemas de ubicación, dependiente de la dosis y reversible   |
| Poco frecuentes        | - Retinopatía con aumento de la pigmentación en el centro de la mácula y defectos visuales (en su fase inicial, la retinopatía suele ser reversible tras la interrupción inmediata del tratamiento. Si se permite que los cambios en la retina progresen, existe un riesgo de progresión incluso después de la interrupción del tratamiento). Los pacientes con cambios en la retina podrían no presentar síntomas al principio o tener escotoma parcial o debilitamiento del campo visual, así como alteración de la visión en color. El tipo de debilitamiento del campo visual puede ser de tipo de anillo paracentral o pericentral, estos síntomas pueden ser temporales. |
| Frecuencia no conocida | - Cambios en la córnea como opacidad y edema corneal; pueden ser asintomáticos o causar efectos secundarios visuales como campo de visión deficiente, visión borrosa o fotofobia. Estos síntomas pueden ser temporales o reversibles después de la suspensión del tratamiento con hidroxicloroquina. En particular, durante el tratamiento a largo plazo puede   |

producirse una retinopatía irreversible con alteración de la visión en color como síntoma de una fase temprana y, posteriormente, pigmentación, escotoma, escotoma de parpadeo y pérdida de la visión. La incidencia de la retinopatía causada por hidroxiclороquina depende de la dosis diaria. Solo se ha observado una pequeña cantidad de cambios en la retina con el cumplimiento estricto de la dosis diaria (6,5 mg/kg de peso corporal o menos durante el tratamiento a largo plazo y con una 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                          |
|                        | - | Acúfenos                         |
| Frecuencia no conocida | - | Pérdida de la capacidad auditiva |

#### Trastornos cardíacos

- |                        |   |  |
|------------------------|---|--|
| Raros                  | - | Cardiomiopatía, que podría provocar insuficiencia cardíaca (ver sección 4.4), en parte con desenlace mortal. Desviaciones de T-top en ECG.                 |
| Frecuencia no conocida | - | Alteración de la conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco auriculoventricular (ver sección 4.4)<br>Hipertrofia biventricular (ver sección 4.4)         |
|                        | - | Prolongación del intervalo QT en pacientes con riesgo, que puede provocar arritmia (Torsade de pointes, taquicardia ventricular) (ver secciones 4.4 y 4.9) |

#### Trastornos gastrointestinales

- |                |   |                             |
|----------------|---|-----------------------------|
| Muy frecuentes | - | Náusea                      |
|                | - | Dolor abdominal             |
| Frecuentes     | - | Diarrea con pérdida de peso |
|                | - | Flatulencia                 |
|                | - | Vómitos                     |

Estos síntomas normalmente desaparecen después de la reducción de las dosis o de la interrupción del tratamiento con hidroxiclороquina.

#### Trastornos hepatobiliares

- |                        |   |   |
|------------------------|---|---|
| Poco frecuentes        | - | Prueba anormal de función hepática  |
|                        | - | Desencadenamiento o aumento del deterioro de la función hepática (cambio en los niveles de enzimas hepáticas y de bilirrubina)  |
| Frecuencia no conocida | - | Daño hepático inducido por medicamentos (DILI, por sus siglas en inglés), que incluye daño hepatocelular, daño hepático colestásico, hepatitis aguda, daño hepático mixto hepatocelular/colestásico e insuficiencia hepática fulminante |

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- |            |   |  |
|------------|---|--|
| Frecuentes | - | Erupción cutánea   |
|            | - | Prurito (se observa en aproximadamente el 40 % de los pacientes con lupus eritematoso) |

- Poco frecuentes
- Alopecia
  - Cambios de pigmentación en la piel y las membranas mucosas (decoloración oscura de la piel expuesta a la luz)
  - Decoloración del color del cabello

Estos síntomas remitirán poco después de la suspensión del tratamiento.

- Raros
- Angioedema
  - Erupción ampollosa
  - Urticaria
- Frecuencia no conocida
- Desencadenamiento de la erupción de la psoriasis
  - Eritema multiforme
  - Fotosensibilidad
  - Dermatitis exfoliativa
  - Síndrome de Sweet y reacciones adversas cutáneas graves (RACG) como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)
  - Necrólisis epidérmica tóxica (NET)
  - Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
  - Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA), ver sección 4.4. La PEGA debe distinguirse de la psoriasis, aunque la hidroxiclороquina puede precipitar los ataques de psoriasis. Puede asociarse a fiebre e hiperleucocitosis. El resultado suele ser favorable tras la retirada de la hidroxiclороquina.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Frecuentes
- Trastornos sensoriomotores
- Frecuencia no conocida
- Miopatía musculoesquelética o neuromiopatía, que provoca un debilitamiento y atrofia progresivos de los grupos musculares proximales. Estas miopatías se pueden volver a formar después del final del tratamiento, que a menudo necesita varios meses.
  - Atenuación de los reflejos del tacto, conducción nerviosa alterada

#### Trastornos renales y urinarios

- Muy raros
- Durante el tratamiento a largo plazo con fosfato de cloroquina, que está relacionado estructuralmente, se produjo fosfolipidosis reversible (aumento de la acumulación de fosfolípidos intracelulares), incluida una fosfolipidosis en los riñones. Debido a la similitud estructural, este efecto secundario puede ocurrir también con hidroxiclороquina. En este caso se pueden intensificar los daños en función hepática.

#### 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: <https://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, trastornos del ritmo y 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. El carbón activado puede inhibir la continuación de la absorción si se introduce en el estómago a través de la intubación, después del enjuague gástrico y, preferiblemente, dentro de los 30 minutos posteriores a la ingestión de hidroxiclороquina.

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

Se deben establecer medidas de soporte respiratorio y tratamiento de choque, según sea necesario.

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.

#### **Mecanismo de acción**

La hidroxiclороquina es un fármaco antipalúdico de la familia de las 4-hidroxiclороquinas que combina una actividad esquizonticida rápida en sangre con actividad de gametocitos, y que también se clasifica como fármaco antirreumático de acción retardada.

La hidroxiclороquina ejerce varias acciones farmacológicas que pueden estar implicadas en sus efectos terapéuticos. Entre ellas se incluyen la interacción con grupos sulfhidrilos; la modulación de la actividad enzimática (incluyendo fosfolipasa, NADH-citocromo C reductasa, colinesterasa, proteasas e hidrolasas); la unión al ADN; la estabilización de las membranas lisosómicas; la inhibición de la formación de prostaglandinas; la quimiotaxis y fagocitosis de células polimorfonucleares; la posible interferencia con la producción de interleucina 1 a partir de los monocitos y la inhibición de la liberación de superóxido neutrófilo. La concentración dentro y por encima del pH de los vasos intracelulares ácidos también puede explicar los efectos antiprotozoarios, así como los antirreumáticos.

La hidroxiclороquina no es efectiva contra las cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina. Para evitar recaídas, y debido a la actividad contra las formas hepáticas preeritrocíticas (hipnozoitos), se debe añadir

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La hidroxiclороquina se absorbe rápidamente cuando se administra por vía oral. La biodisponibilidad media es de, aproximadamente, un 74 %.

### Distribución

Se distribuye ampliamente por todo el organismo, acumulándose en las células sanguíneas y otros tejidos, como el hígado, los pulmones, los riñones y los ojos.

### Biotransformación y Eliminación

Se convierte parcialmente en dos metabolitos en el hígado, y se elimina principalmente a través de los riñones, pero también en la bilis. La excreción es lenta, la semivida de eliminación terminal es cercana a los 50 días (total de sangre) y 32 días (plasma).

La hidroxiclороquina atraviesa la placenta y es probable que sea similar a la cloroquina, que pasa a la leche materna.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No existen datos preclínicos para hidroxiclороquina que muestren riesgos especiales para los seres humanos, según estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva, además de los anteriormente descritos.

La cloroquina, una sustancia relacionada con la hidroxiclороquina, mostró en estudios con ratones y monos transferencia y acumulación transplacentaria en la corteza suprarrenal y la retina. Las altas dosis maternas de cloroquina fueron fetotóxicas en ratas y causaron anoftalmia y microftalmia. En estudios en ratas, la cloroquina redujo la secreción de testosterona, el peso de los testículos y del epidídimo y provocó la producción de espermatozoides anormales.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Excipientes, núcleo:

Fosfato de hidrógeno de calcio (E 341)

Almidón de maíz

Povidona (E 1201)

Estearato de magnesio (E 572)

#### Excipientes, recubrimiento (Opadry 85F18422 Blanco):

Alcohol polivinílico (E 1203)

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol (E 1521)

Talco (E 553b)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de PVC - aluminio dentro de una caja de cartón impresa.

Tamaños de envases: 10, 30, 60, 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Gebro Pharma, S.A.  
Avenida Tibidao, 29  
08022 Bracelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Mayo 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2023

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