

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroxicloroquina Aurovitas 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

#### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 58,90 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco, ovalados, biconvexos, de aproximadamente 12,8×6 mm, grabados con “HC” en una cara y “200” en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

##### Adultos

Hidroxicloroquina comprimidos está recomendado para el tratamiento de la artritis reumatoide, lupus eritematoso discoide y sistémico, y fotodermatosis.

Este medicamento está indicado también en adultos para la prevención y el tratamiento de la malaria no complicada causada por *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. falciparum* sensible a la cloroquina.

##### Población pediátrica ( $\geq 6$ años y $\geq 31$ kg)

Tratamiento de la artritis idiopática juvenil (en combinación con otras terapias), lupus eritematoso discoide y sistémico.

También está indicado para la prevención y el tratamiento de la malaria sin complicaciones, causada por *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. falciparum* sensible a la cloroquina.

En muchas zonas se encuentran *P. falciparum* resistente a la cloroquina, y *P. vivax* cada vez más resistente a cloroquina, lo que limita la utilidad de la hidroxicloroquina en estas zonas.

Se deben observar las directrices oficiales y la información local sobre la aparición de resistencia a los agentes antipalúdicos (p. ej., las directivas de la OMS y de salud pública).

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

Hidroxycloroquina actúa de forma acumulativa y necesita algunas semanas para alcanzar su efecto terapéutico en las enfermedades reumatoides, aunque pueden aparecer efectos secundarios leves relativamente pronto.

En el caso de las enfermedades reumáticas, el tratamiento se debe suspender si no se observa mejoría a los 6 meses.

### ***Artritis reumatoide***

*Adultos (incluidos los pacientes de edad avanzada)*

Dosis de inicio: 400 mg (2 comprimidos) una vez al día, ya sea en una sola toma o en dos tomas divididas. El tratamiento se debe continuar durante 6-8 semanas antes de evaluar el efecto. Si la respuesta es favorable, la dosis diaria se puede reducir después de tres meses.

Dosis de mantenimiento: 200 mg (1 comprimido) al día y, posteriormente, posiblemente 200 mg (1 comprimido) en días alternos.

### ***Artritis idiopática juvenil***

*Población pediátrica*

Se debe emplear la dosis mínima efectiva, que no debe superar los 6,5 mg/kg/día según el peso corporal ideal. Por lo tanto, el comprimido de 200 mg no es adecuado para su uso en niños con un peso corporal ideal inferior a 31 kg (ver sección 4.3).

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

*Adultos*

Dosis de inicio: 400 mg (2 comprimidos, en dosis única o dividida en dos) a 600 mg (3 comprimidos, en dosis única o dividida en dos o tres dosis) una vez al día (durante varias semanas si es necesario). La dosis máxima no debe superar los 6,5 mg/kg de peso corporal al día.

Dosis de mantenimiento: 200 mg (1 comprimido) a 400 mg (2 comprimidos) al día, en dosis única o dividida en dos.

*Población pediátrica*

Se debe utilizar la dosis mínima efectiva, que no debe superar los 6,5 mg/kg/día, según el peso corporal ideal. Por lo tanto, el comprimido de 200 mg no es adecuado para su uso en niños con un peso corporal ideal inferior a 31 kg (ver sección 4.3).

### ***Fotodermatitis***

*Adultos*

400 mg (2 comprimidos) una vez al día, ya sea en una sola toma o en dos tomas, suele ser suficiente. El tratamiento solo se debe administrar durante los periodos de máxima exposición a la luz.

### ***Malaria***

#### Profilaxis de la malaria

La profilaxis se debe comenzar una semana antes de la llegada a una zona con malaria y continuar durante cuatro semanas después de la salida.

*Adultos*

400 mg (2 comprimidos) por semana, el mismo día de cada semana.

### *Niños*

La dosis profiláctica semanal es de 6,5 mg por kg de peso corporal, pero no se debe exceder la dosis máxima para adultos, independientemente del peso corporal. Por lo tanto, el comprimido de 200 mg no es adecuado para su uso en niños con un peso corporal ideal inferior a 31 kg (ver sección 4.3).

### Tratamiento de la malaria no complicada

#### *Adultos*

Dosis de inicio de 800 mg, seguida de 400 mg entre 6 y 8 horas después, y posteriormente 400 mg cada uno de los dos días siguientes (un total de 2 gramos – 10 comprimidos de hidroxiclороquina sulfato).

Para el tratamiento de un brote de infección por *Plasmodium falciparum* y un brote agudo de infección por *Plasmodium vivax*, una dosis única de 800 mg es suficiente.

Al prescribir el tratamiento, se deben considerar las directrices oficiales y la información local sobre la aparición de resistencia a los medicamentos antipalúdicos. Por ejemplo, las directrices de la OMS y de salud pública.

El tratamiento de la infección por *P. vivax* y *P. ovale* se debe completar con una 8-aminoquinolina para la fase extraeritrocítica del ciclo del plasmodio, con el fin de eliminarla.

#### *Niños*

Una dosis de 13 mg/kg de hidroxiclороquina sulfato en niños es comparable a 800 mg en adultos, y una dosis de 6,5 mg/kg de hidroxiclороquina sulfato en niños es comparable a 400 mg en adultos.

Se administra una dosis total de hasta 2 gramos durante tres días, de la siguiente manera:

- Primera dosis: 13 mg/kg (máximo 800 mg en una sola toma).
- Segunda dosis: 6,5 mg/kg (máximo 400 mg) 6 horas después de la primera dosis.
- Tercera dosis: 6,5 mg/kg (máximo 400 mg) 18 horas después de la segunda dosis.
- Cuarta dosis: 6,5 mg/kg (máximo 400 mg) 24 horas después de la tercera dosis.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con insuficiencia renal y hepática*

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Podría ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.4).

### Forma de administración

Vía oral. Cada dosis se debe tomar después de una comida.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, a los compuestos de 4-aminoquinoleína o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Miastenia gravis.
- Maculopatía ocular preexistente.
- Retinosis pigmentaria.
- Menores de 6 años (los comprimidos de 200 mg no están adaptados para un peso inferior a 31 kg).

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

### Retinopatía

Antes de iniciar el tratamiento, se debe examinar al paciente mediante oftalmoscopia y fondo de ojo minuciosos para evaluar la agudeza visual, el campo visual, la visión cromática y los cambios retinianos (p. ej., escotomía, nictalopía) u otros cambios retinianos. Las pruebas se deben repetir cada 3 meses. Si se

presentan cambios visuales, se debe suspender el tratamiento con hidroxicloroquina y repetir los exámenes oculares cada 3 a 6 meses.

La toxicidad retiniana se relaciona principalmente con la dosis. El riesgo de daño retiniano es bajo con dosis diarias de hasta 6,5 mg/kg de peso corporal. Exceder la dosis diaria recomendada aumenta significativamente el riesgo de toxicidad retiniana.

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

Se debe aumentar la frecuencia del seguimiento y adaptarla a cada caso en los siguientes casos:

- Dosis superior a 6,5 mg/kg de peso corporal magro. El peso corporal absoluto utilizado como guía para la dosificación podría resultar en una sobredosis en pacientes obesos.
- Insuficiencia renal.
- Dosis acumulada superior a 200 g.
- Personas de edad avanzada.
- Disminución de la agudeza visual.

Si se produce cualquier distorsión del campo visual (agudeza visual, visión de los colores, etc.), se debe suspender inmediatamente el tratamiento con hidroxicloroquina. Se debe monitorizar cuidadosamente al paciente. Los cambios en la retina y las alteraciones visuales pueden incluso progresar tras la finalización del tratamiento (ver sección 4.8).

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

### **Hipoglucemia**

Se ha demostrado que la hidroxicloroquina causa hipoglucemia grave, incluyendo pérdida de consciencia, lo cual puede ser potencialmente mortal en pacientes tratados con o sin antidiabéticos. Se debe advertir a los pacientes tratados con hidroxicloroquina sobre el riesgo de hipoglucemia y los signos y síntomas clínicos asociados. A los pacientes que presenten síntomas clínicos sugestivos de hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxicloroquina se les debe controlar la glucemia y revisar el tratamiento según sea necesario.

### **Prolongación del intervalo QTc**

Hidroxicloroquina puede prolongar el intervalo QTc en algunos pacientes.

Hidroxicloroquina se debe utilizar con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida documentada y/o con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, como:

- cardiopatías (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio),
- afecciones proarrítmicas (p. ej., bradicardia (<50 lpm),
- antecedentes de arritmias ventriculares,
- hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregidas,
- y durante la administración concomitante con agentes que prolongan el 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 con el aumento de las concentraciones del fármaco. Por lo tanto, no se debe exceder la dosis recomendada (ver también las secciones 4.8 y 4.9).

Si aparecen signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con hidroxiclороquina, se debe suspender el tratamiento y realizar un ECG.

### **Miocardopatía/toxicidad cardíaca crónica**

Se han notificado casos de miocardopatía con resultado de insuficiencia cardíaca, en algunos casos con desenlace mortal, en pacientes tratados con hidroxiclороquina (ver secciones 4.8 y 4.9). Se recomienda monitorizar clínicamente los signos y síntomas de miocardopatía y, si se desarrolla, se debe suspender el tratamiento con hidroxiclороquina. Se debe considerar la toxicidad crónica cuando se diagnostiquen trastornos de la conducción (bloqueo de rama/bloqueo auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular (ver sección 4.8).

### **Reacciones adversas cutáneas graves (RAC)**

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves a medicamentos (RAC), incluyendo la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), durante el tratamiento con hidroxiclороquina. Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden requerir hospitalización, ya que estas afecciones pueden ser potencialmente mortales e incluso mortales. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas graves, se debe suspender la hidroxiclороquina de inmediato y considerar un tratamiento alternativo.

### **Otras precauciones**

Hidroxiclороquina se debe usar con precaución en pacientes que toman medicamentos que pueden causar reacciones adversas oculares o cutáneas.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Se recomienda precaución en pacientes con trastornos gastrointestinales, neurológicos o sanguíneos.

También se recomienda precaución en pacientes con sensibilidad a la quinina. Los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, porfiria (que puede verse exacerbada por la hidroxiclороquina) o psoriasis pueden tener un mayor riesgo de reacciones cutáneas.

Los niños pequeños son especialmente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas. Hidroxiclороquina se debe mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **Otros controles durante el tratamiento a largo plazo**

Los pacientes en tratamiento a largo plazo deben someterse periódicamente a un hemograma completo (HC) y, si se presentan anomalías, se debe suspender el tratamiento con hidroxiclороquina (ver sección 4.8).

Todos los pacientes en tratamiento a largo plazo deben someterse periódicamente a exámenes de función musculoesquelética y reflejos tendinosos. Si se presenta debilidad, se debe suspender el tratamiento (ver sección 4.8).

### **Conducta suicida y trastornos psiquiátricos**

Se han notificado conductas suicidas y trastornos psiquiátricos en algunos pacientes tratados con hidroxiclороquina (ver sección 4.8). Los efectos secundarios psiquiátricos suelen aparecer durante el primer mes tras el inicio del tratamiento con hidroxiclороquina y también se han notificado en pacientes sin

antecedentes de trastornos psiquiátricos. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan síntomas psiquiátricos durante el tratamiento.

Pueden producirse trastornos extrapiramidales con hidroxicloroquina (ver sección 4.8).

### **Malaria**

Hidroxicloroquina no es eficaz contra cepas de *P. falciparum* y *P. vivax* resistentes a cloroquina, ni contra las formas exoeritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*.

Se debe evitar su uso a largo plazo como profilaxis de la malaria en niños.

### **Hepatotoxicidad**

Se han notificado casos graves de daño hepático inducido por fármacos (DHIF), incluyendo lesión hepatocelular, lesión hepática colestásica, hepatitis aguda, lesión hepática mixta hepatocelular/colestásica e insuficiencia hepática fulminante (incluidos casos mortales) durante el uso de hidroxicloroquina.

Los factores de riesgo pueden incluir enfermedad hepática preexistente o afecciones predisponentes como la deficiencia de uroporfirinógeno descarboxilasa o la administración concomitante de medicamentos hepatotóxicos.

Se debe realizar una evaluación clínica inmediata y la medición de las pruebas de función hepática en pacientes que presenten síntomas que puedan indicar lesión hepática. En pacientes con anomalías significativas de la función hepática (ver sección 4.8), los médicos deben evaluar la relación beneficio/riesgo de continuar el tratamiento.

### **Reactivación de la Hepatitis B**

Se ha notificado la reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes tratados con hidroxicloroquina en combinación con otros inmunosupresores.

### **Lactosa monohidrato**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Existen indicios de que las 4-aminoquinolinas, como hidroxicloroquina, son farmacológicamente incompatibles con los inhibidores de la monoaminoxidasa.

### **Interacciones farmacodinámicas**

Se ha notificado que el sulfato de hidroxicloroquina aumenta los niveles plasmáticos de digoxina. Se debe monitorizar estrechamente los niveles séricos de digoxina en pacientes que reciben tratamiento concomitante.

### **Medicamentos que prolongan el intervalo QT o que pueden inducir arritmias cardíacas**

Hidroxicloroquina se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben medicamentos que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, algunos antiinfecciosos (antibacterianos como fluoroquinolonas [p. ej., moxifloxacino], macrólidos [p. ej., azitromicina], antirretrovirales como saquinavir, antifúngicos como fluconazol, antiparasitarios como

pentamidina), debido al mayor riesgo de arritmias ventriculares (ver las secciones 4.4, 4.8 y 4.9). Halofantrina no se debe administrar con hidroxiclороquina.

Dado que hidroxiclороquina puede potenciar los efectos de un tratamiento hipoglucemiante, podría ser necesario reducir la dosis de insulina o de antidiabéticos.

Cloroquina puede disminuir la respuesta de anticuerpos a la vacuna antirrábica. En el uso simultáneo de cloroquina, no se recomienda la aplicación intradérmica de la vacuna. La respuesta tras la aplicación intramuscular generalmente se considera suficiente.

La eficacia de los antiepilépticos podría verse afectada si se administran conjuntamente con hidroxiclороquina.

Hidroxiclороquina puede aumentar la sensibilidad a los episodios epilépticos. La administración de hidroxiclороquina con antipalúdicos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., mefloquina) puede aumentar el riesgo de convulsiones.

### **Interacciones farmacocinéticas**

#### *Efectos de otros medicamentos sobre la hidroxiclороquina*

##### *Antiácidos y caolín*

La administración concomitante con antiácidos que contienen magnesio o caolín puede reducir la absorción de cloroquina. Por extrapolación, hidroxiclороquina se debe administrar con al menos dos horas de diferencia de los antiácidos o el caolín.

##### *Inhibidores o inductores del CYP*

*In vitro*, hidroxiclороquina se metaboliza principalmente por el CYP2C8, el CYP3A4 y el CYP2D6, sin una participación significativa de ningún CYP. El uso concomitante de cimetidina, un inhibidor del CYP-pan, duplicó la exposición a la cloroquina. En ausencia de estudios *in vivo* sobre la interacción farmacológica con hidroxiclороquina, se recomienda precaución (p. ej., monitorización de reacciones adversas) cuando se administren concomitantemente cimetidina o inhibidores potentes del CYP2C8 y/o CYP3A4 o CYP2D6 (como gemfibrozilo, clopidogrel, ritonavir, itraconazol, claritromicina, zumo de pomelo, fluoxetina, paroxetina, quinidina).

Se ha notificado la falta de eficacia de hidroxiclороquina al administrar conjuntamente rifampicina, un potente inductor del CYP2C8 y CYP3A4. Se recomienda precaución (p. ej., monitorización de la eficacia) cuando se administren concomitantemente inductores potentes del CYP2C8 y/o CYP3A4 (como rifampicina, hipérico, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína).

#### *Efectos de hidroxiclороquina sobre otros medicamentos*

##### *Sustratos de la glicoproteína P*

Hidroxiclороquina inhibe la glicoproteína P *in vitro* en altas concentraciones. Por tanto, existe la posibilidad de un aumento de las concentraciones de sustratos de la glicoproteína P cuando se administra conjuntamente con hidroxiclороquina. Se han notificado niveles séricos elevados de digoxina con la administración conjunta de digoxina e hidroxiclороquina.

Se recomienda precaución (p. ej., monitorización de reacciones adversas o de las concentraciones plasmáticas, según corresponda) cuando se administran conjuntamente sustratos de la glicoproteína P con un margen terapéutico estrecho (p. ej., digoxina, dabigatrán).

#### *Sustratos del CYP2D6*

Hidroxicloroquina inhibe el CYP2D6 *in vitro*. En pacientes tratados con hidroxicloroquina y una dosis única de metoprolol, una sonda de CYP2D6, la C<sub>max</sub> y el AUC del metoprolol aumentaron 1,7 veces, lo que sugiere que hidroxicloroquina es un inhibidor leve de CYP2D6.

Se recomienda precaución (p. ej., monitorización de reacciones adversas o de las concentraciones plasmáticas, según corresponda) cuando se administran concomitantemente sustratos de CYP2D6 con un margen terapéutico estrecho (p. ej., flecainida, propafenona).

#### *Sustratos del CYP3A4*

Hidroxicloroquina inhibe el CYP3A4 *in vitro*. Se ha descrito un aumento de los niveles plasmáticos de ciclosporina (sustrato del CYP3A4 y de la Pgp) al administrar conjuntamente ciclosporina e hidroxicloroquina. Ante la ausencia de estudios de interacción *in vivo* con sustratos sensibles del CYP3A4, se recomienda precaución (p. ej., monitorización de efectos secundarios) al administrar conjuntamente sustratos del CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, estatinas) con hidroxicloroquina.

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

### Embarazo

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

Estudios en animales con cloroquina, una sustancia estructuralmente relacionada, han mostrado toxicidad reproductiva con una alta exposición materna (versección 5.3). En humanos, la hidroxicloroquina atraviesa la placenta y las concentraciones sanguíneas en el feto son similares a las concentraciones sanguíneas maternas.

### *Profilaxis y tratamiento de la malaria*

Tras un análisis de riesgos y beneficios, hidroxicloroquina puede utilizarse durante todas las etapas del embarazo para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones por malaria, ya que la propia infección es perjudicial para el feto.

### *Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico*

Se debe evitar hidroxicloroquina sulfato durante el embarazo, excepto cuando, a juicio del médico, los posibles beneficios individuales superen los posibles riesgos. Si el tratamiento con hidroxicloroquina es necesario durante el embarazo, se debe utilizar la dosis mínima eficaz.

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

### Lactancia

La hidroxicloroquina se excreta en la leche materna (menos del 2% de la dosis materna tras la corrección del peso corporal).

Se debe considerar cuidadosamente el tratamiento a largo plazo con hidroxiclороquina durante la lactancia debido a su lenta eliminación y al potencial de acumulación de una cantidad tóxica en el lactante. Se sabe que los lactantes son extremadamente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas.

#### *Profilaxis y tratamiento de la malaria*

Se debe decidir si se debe interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con hidroxiclороquina, considerando el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Para la profilaxis de la malaria, se puede utilizar hidroxiclороquina durante la lactancia. Sin embargo, la cantidad excretada es insuficiente para lograr un efecto profiláctico en el niño.

#### *Artritis reumatoide y lupus eritematoso*

Debido a la lenta tasa de eliminación y al riesgo de acumulación de una cantidad tóxica en el lactante con el uso diario prolongado de altas dosis de hidroxiclороquina, se recomienda suspender la lactancia materna.

#### Fertilidad

No se dispone de información sobre el efecto de hidroxiclороquina sulfato en la fertilidad humana. Estudios en animales mostraron un efecto negativo de la cloroquina sobre la fertilidad masculina (véase la sección 5.3).

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

Se ha notificado alteración de la acomodación visual poco después del inicio del tratamiento, que puede causar visión borrosa, y se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de conducir o utilizar maquinaria. Además, se pueden producir mareos (ver sección 4.8). Si esta condición no remite espontáneamente, se resolverá al reducir la dosis o suspender el tratamiento.

### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y se clasifican por frecuencia. La frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuente</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Poco frecuente</b>	<b>Rara</b>	<b>Muy rara</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Mielosupresión		Anemia, anemia aplásica, granulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, porfiria precipitada o exacerbada
Trastornos		Anorexia				Hipoglucose-

del metabolismo y de la nutrición						mia (ver sección 4.4)
Trastornos psiquiátricos		Labilidad afectiva	Nerviosismo			Mareos, comportamiento suicida, psicosis, depresión, alucinaciones, ansiedad, agitación, confusión, delirios, manía y trastornos del sueño.
Trastornos del sistema nervioso				Convulsiones		Trastornos emocionales, cefalea, fenómenos extrapiramidales como distonía, disquinesia, temblor (ver sección 4.4)
Trastornos oculares				Retinopatía con cambios en la pigmentación y defectos del campo visual <sup>1</sup>		Los pacientes con cambios retinianos pueden ser inicialmente asintomáticos, o pueden tener visión escotomatosa con tipos de anillo paracentral, pericentral, escotomas temporales y visión anormal del color. Cambios en la córnea, incluyendo edema y opacidades <sup>2</sup> Visión borrosa debida a una alteración de

						la acomodación <sup>3</sup>
Trastornos del oído y del laberinto					Pérdida de audición (irreversible)	Vértigo y tinnitus
Trastornos cardiacos				Cardiomiopatía que puede provocar insuficiencia cardiaca, en algunos casos con desenlace fatal. Desviaciones de T-top en ECG.		Alteración de la conducción y (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco atrioventricular) (ver sección 4.4). Hipertrofia biventricular (ver sección 4.4). Prolongación del intervalo QT en pacientes con riesgo, que puede provocar arritmia (torsades de pointes, taquicardia ventricular) (ver secciones 4.4 y 4.9)
Trastornos gastrointestinales			Náuseas, diarrea, dolor abdominal <sup>4</sup>	Vómitos <sup>4</sup>		
Trastornos hepatobiliares						Pruebas anormales de la función hepática, daño hepático inducido por fármacos (DHIF), 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			Erupción		Erupciones bullosas incluidas; Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), generalmente asociada con fiebre e hiperleucocitosis .	Prurito, cambios de la pigmentación de la piel y membranas mucosas, decoloración del cabello y alopecia <sup>4</sup> . Reacciones cutáneas similares al liquen plano, fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, psoriasis, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						Miopatía <sup>5</sup> , Neuromiopatía que conduce a una debilidad progresiva y atrofia de los grupos musculares proximales. Se pueden observar cambios sensoriales leves, depresión de los reflejos tendinosos y conducción nerviosa anormal.
Trastornos renales y urinarios					Durante la terapia a largo plazo con el fosfato de cloroquina	

					<p>estructuralmente relacionado, se produjo una fosfolipidosis reversible (aumento de la acumulación de fosfolípidos intracelulares), incluida la fosfolipidosis renal. En este caso, se puede intensificar la función renal alterada.</p>	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						Urticaria, angioedema y broncoespasmo.

<sup>1</sup>En su forma temprana, aparece reversible en la interrupción de hidroxicloroquina. Si se permite que se desarrolle, puede haber riesgo de progresión incluso después de la retirada del tratamiento.

<sup>2</sup>Los cambios son asintomáticos o pueden causar trastornos como halos, visión borrosa o fotofobia. Pueden ser transitorios y son reversibles al suspender el tratamiento.

<sup>3</sup>Esto es dependiente de la dosis y reversible.

<sup>4</sup>Estos síntomas generalmente desaparecen después de la reducción de la dosis o después de la interrupción del tratamiento.

<sup>5</sup>Esto puede ser reversible si se termina el tratamiento, sin embargo, la recuperación puede llevar muchos meses.

#### 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**

La sobredosis con las 4-aminoquinolinas es particularmente peligrosa en los bebés, ya que solo 1-2 g han resultado fatales.

#### Síntomas

Los síntomas de una sobredosis pueden incluir dolor de cabeza, trastornos visuales, colapso cardiovascular, convulsiones e hipopotasemia, trastornos del ritmo y de la conducción, incluida la prolongación del

intervalo QT, torsades de pointes, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, seguidos de paros respiratorios y cardíacos repentinos. Se requiere atención médica inmediata, ya que estos efectos pueden aparecer poco después de la sobredosis.

Con intoxicación grave, se puede presentar complejo QRS aumentado, bradiarritmias, ritmo nodal, prolongación del intervalo QT, bloqueo atrioventricular, taquicardia ventricular, torsades de pointes y fibrilación ventricular.

### Manejo

El estómago debe ser evacuado de inmediato, dentro de la hora después de la ingestión, ya sea por emesis o lavado gástrico. El carbón activado a una dosis de al menos cinco veces la sobredosis, puede inhibir la absorción adicional si se introduce en el estómago mediante un tubo, después del lavado y dentro de los 30 minutos siguientes a la ingestión de la sobredosis.

Se debe considerar la administración de diazepam parenteral en casos de sobredosis; se ha demostrado que es beneficioso para revertir la cardiotoxicidad por cloroquina.

Es posible que se necesite soporte respiratorio y se considere la necesidad de intubación o traqueotomía. El shock se debe tratar mediante la administración de líquido (con expansores de plasma si es necesario) con monitorización de la presión venosa central. En casos graves, se debe considerar la administración de dopamina.

Un paciente que sobrevive a la fase aguda y se encuentre asintomático debe ser observado de cerca durante al menos 6 horas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antiprotozoarios, aminoquinolinas. ATC: P01BA02.

Los agentes antimaláricos como cloroquina e hidroxicloroquina tienen varias acciones farmacológicas que pueden estar implicadas en su efecto terapéutico en el tratamiento de la enfermedad reumática, pero no se conoce el papel de cada uno. Estos incluyen interacción con grupos sulfhidrilo, interferencia con la actividad de la enzima (incluida la fosfolipasa, NADH – citocromo C reductasa, colinesterasa, proteasas e hidrolasas), unión al ADN, estabilización de las membranas lisosomales, inhibición de la formación de prostaglandinas, inhibición de la quimiotaxis de células polimorfonucleares y fagocitosis, posible interferencia con la producción de interleucina-1 a partir de monocitos e inhibición de la liberación de superóxido de neutrófilos. La concentración en las vesículas intracelulares y el aumento del pH en estas vesículas pueden ser la causa de la actividad antiprotozoaria y antirreumática.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas o sanguíneas máximas se alcanzan en aproximadamente 3 a 4 horas. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 79% (DE 12%) en ayunas. Los alimentos no modifican la biodisponibilidad oral de la hidroxicloroquina.

### Distribución

Hidroxiclороquina tiene un gran volumen de distribución (5 500 l en sangre y 44 000 l en plasma), debido a su extensa acumulación en tejidos (como ojos, riñones, hígado y pulmones) y se ha demostrado que se acumula en las células sanguíneas, con una proporción sangre/plasma de 7,2. Aproximadamente el 50% de hidroxiclороquina se une a las proteínas plasmáticas.

### Biotransformación

Hidroxiclороquina se metaboliza principalmente en N-desetilhidroxiclороquina y en otros dos metabolitos comunes con cloroquina: desetilclороquina y bidestilclороquina. *In vitro*, hidroxiclороquina se metaboliza principalmente por CYP2C8, CYP3A4 y CYP2D6, así como por FMO-1 y MAO-A, sin una participación significativa de ningún CYP o enzima.

### Eliminación

Hidroxiclороquina presenta un perfil de eliminación multifásico con una vida media terminal prolongada, de entre 30 y 50 días. Aproximadamente entre el 20% y el 25% de la dosis de hidroxiclороquina se elimina como producto inalterado en la orina. Tras la administración oral crónica repetida de 200 mg y 400 mg de hidroxiclороquina sulfato una vez al día en pacientes adultos con lupus o artritis reumatoide, las concentraciones medias en estado estacionario fueron de alrededor de 450-490 ng/ml y 870-970 ng/ml en sangre, respectivamente.

### Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de hidroxiclороquina parece ser lineal en el rango de dosis terapéutica de 200 a 500 mg/día.

### Interacciones farmacocinéticas

Efecto de hidroxiclороquina sobre otros medicamentos.

*In vitro*, hidroxiclороquina no tiene potencial para inhibir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ni CYP2C19. Hidroxiclороquina inhibe CYP2D6 y CYP3A4 *in vitro*. Un estudio de interacción ha demostrado que hidroxiclороquina es un inhibidor leve de CYP2D6 (ver sección 4.5).

*In vitro*, hidroxiclороquina no tiene potencial significativo para inducir CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4.

*In vitro*, hidroxiclороquina no inhibió significativamente los transportadores principales BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OAT3. Hidroxiclороquina inhibió la P-gp en altas concentraciones (ver sección 4.5).

*In vitro*, hidroxiclороquina tiene el potencial de inhibir los transportadores OCT1, OCT2, MATE1 y MATE2-K.

### Insuficiencia renal

No se prevé que la insuficiencia renal modifique significativamente la farmacocinética de hidroxiclороquina en pacientes con insuficiencia renal, ya que esta se metaboliza principalmente y solo entre el 20% y el 25% de la dosis se elimina como fármaco inalterado en la orina. La exposición a hidroxiclороquina puede aumentar hasta un 46% en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (ver sección 4.4).

### Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de hidroxiclороquina no se ha evaluado en un estudio farmacocinético específico. Dado que hidroxiclороquina se metaboliza principalmente, se espera que la exposición a la misma aumente en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

### Pacientes de edad avanzada

Los datos limitados disponibles en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoide sugieren que la exposición a hidroxicloroquina se mantiene en el mismo rango que el observado en pacientes más jóvenes.

### Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de hidroxicloroquina en niños menores de 18 años.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Genotoxicidad/carcinogenicidad

Según los estudios realizados, hidroxicloroquina no presenta genotoxicidad. No se dispone de estudios preclínicos relevantes sobre carcinogenicidad de hidroxicloroquina.

### Toxicidad reproductiva y del desarrollo

Hidroxicloroquina atraviesa la placenta. En estudios no BPL con ratones y monos, se demostró la transferencia transplacentaria de cloroquina, una sustancia relacionada con hidroxicloroquina, con acumulación en el tejido ocular y auditivo fetal. Dosis maternas altas de cloroquina resultaron fetotóxicas en ratas y causaron anoftalmia y microftalmia. En ratas, cloroquina redujo la secreción de testosterona, el peso de los testículos y el epidídimo, y provocó la producción de espermatozoides anormales.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo:

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento:

Hipromelosa 2910 (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 400 (E1521)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Hidroxiclороquina Aurovitas comprimidos recubiertos con película está disponible en blísteres de PVC transparente - lámina de aluminio y frascos de PEAD blanco opaco con cierre de polipropileno blanco opaco.

### **Tamaños de envase:**

**Blíster:** 30, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película.

**PEAD:** 500 comprimidos recubiertos con película.

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

Aurovitas Spain, S.A.U.  
Avda. de Burgos 16-D  
28036 – Madrid  
España

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

90.879

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre 2025

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2025

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/>)