

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroxicloroquina Aristo 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Hidroxicloroquina Aristo está indicado en adultos para:

- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso discoide y sistémico
- Tratamiento de ataques agudos de malaria no complicada y profilaxis de malaria causada por *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* and *P. malariae*
En muchas áreas se encuentran *P. falciparum* resistente a la cloroquina y *P. vivax*, cada vez más resistente a la cloroquina, lo que limita la utilidad de la hidroxycloroquina en estas áreas. Se deben observar las directrices oficiales y la información local sobre la aparición de resistencia a los agentes antipalúdicos. (por ejemplo, directivas de la OMS y de salud pública).

Hidroxicloroquina Aristo está indicado en niños ≥ 6 años (≥ 35 kg) para:

- Artritis juvenil idiopática (en combinación con otros tratamientos).
- Lupus eritematoso discoide y sistémico.
- Tratamiento de ataques agudos de malaria no complicada y profilaxis de malaria causada por *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* and *P. malariae*
En muchas áreas se encuentran *P. falciparum* resistente a la cloroquina y *P. vivax*, cada vez más resistente a la cloroquina, lo que limita la utilidad de la hidroxycloroquina en estas áreas. Se deben observar las directrices oficiales y la información local sobre la aparición de resistencia a los agentes antipalúdicos. (por ejemplo, directivas de la OMS y de salud pública).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis que a continuación se recomiendan hacen referencia a sulfato de hidroxycloroquina, no la hidroxycloroquina 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.

Población pediátrica

En general, se debe emplear la dosis mínima eficaz. En general, no se debe exceder una dosis de 6,5 mg/kg/día, basada en el peso corporal (o peso corporal ideal en el caso de sobrepeso). Los comprimidos de 200 mg no son adecuados para niños con un peso corporal inferior a 35 kg.

Dependiendo de la indicación terapéutica, se aplican las siguientes pautas posológicas:

- *Artritis reumatoide*

Adultos: la dosis inicial es de 400 mg/día.

El tratamiento debe continuarse durante 6-8 semanas antes de evaluar el efecto. Durante este período, la hidroxiclороquina se puede combinar con inhibidores de la prostaglandina sintasa (por ejemplo, ácido acetilsalicílico o indometacina). No se recomienda la terapia combinada con oro o fenilbutazona. Se debe suspender el tratamiento si no hay mejoría después de 6 meses. En una respuesta adecuada, la dosis diaria puede reducirse después de tres meses, a una dosis de mantenimiento de 200 mg por día y posteriormente posiblemente a 200 mg en días alternos.

Niños mayores de 6 años (≥ 35 kg) reciben entre 5 y 6,5 mg/kg de peso corporal o 400 mg/día, lo que sea menor.

- *Artritis juvenil idiopática (en combinación con otros tratamientos)*

Niños: Se debe utilizar la dosis mínima eficaz, que no debe exceder los 6,5 mg/kg/día en base al llamado peso corporal ideal (PCI) y no debe exceder los 400 mg/día. Por tanto, el comprimido de 200 mg no es adecuado para niños con un PCI inferior a 35 kg (ver sección 4.3).

- *Lupus eritematoso discoide y lupus eritematoso sistémico*

Adultos: la dosis inicial es de 400 a 600 mg/día (algunas semanas si es necesario).

Dosis de mantenimiento: 200 a 400 mg/día.

Niños: 6,5 mg/kg de peso corporal ideal o 400 mg/día, lo que sea menor. El comprimido de 200 mg no es adecuado para niños menores de 6 años (< 35 kg) (ver sección 4.3).

- *Malaria*

- *Profilaxis*

La profilaxis debe comenzar una semana antes de la llegada y continuar durante al menos cuatro a ocho semanas después de la salida del área de malaria.

Adultos: 400 mg por semana, la dosis debe tomarse el mismo día de cada semana.

Niños: la dosis profiláctica semanal es de 6,5 mg por kg de peso corporal, pero no puede exceder la dosis máxima para adultos independientemente del peso corporal. El comprimido de 200 mg no es adecuado para niños menores de 6 años (< 35 kg) (ver sección 4.3).

- *Tratamiento de un ataque agudo de malaria no complicada*

Los **adultos** reciben una dosis inicial de 4 comprimidos (800 mg), luego, después de 6 a 8 horas, 2 comprimidos (400 mg) y 2 comprimidos (400 mg) en cada uno de los 2 días siguientes.

Esto corresponde a un total de 2 g de sulfato de hidroxiclороquina.

El tratamiento de la infección por *Plasmodium malariae*, *P. vivax* y *P. ovale* debe completarse con un tratamiento con 8-aminoquinolina para eliminar la fase extraeritrocítica del ciclo de plasmodium.

Niños: 13 mg/kg de sulfato de hidroxiclороquina en niños es comparable a 800 mg en adultos y 6,5 mg/kg de sulfato de hidroxiclороquina en niños es comparable a 400 mg en adultos. El comprimido de 200 mg no es adecuado para niños menores de 6 años (< 35 kg) (ver sección 4.3).

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

- Primera dosis: 13 mg/kg (máximo 800 mg una sola vez).
- 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.

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).

Forma de administración

Para uso oral. Hidroxiclороquina Aristo debe tomarse después de las comidas.

Los niños ≥ 6 años (≥ 35 kg) no deben ser tratados con hidroxiclороquina durante más de 6 meses.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a los derivados de 4-aminoquinolina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Miastenia gravis
- Maculopatía pre-existente
- Retinitis pigmentosa
- Menores de 6 años (comprimidos de 200 mg no adaptados para un peso < 35 kg)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Durante el tratamiento con hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina y considerar un tratamiento alternativo.

Hepatotoxicidad

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

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 la medición de las pruebas de función hepática en pacientes que reportan síntomas que pueden indicar daño hepático. Para los pacientes con anomalías significativas de la función hepática (ver sección 4.8), los médicos deben evaluar el beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento.

Reactivación de la hepatitis B

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

Retinopatía

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe ser examinado mediante oftalmoscopia y fondo de ojo cuidadosos para determinar la agudeza visual, el campo de visión, la visión de los colores y los cambios retinianos (p. ej., escotomía, nictalopía) u otros cambios retinianos; Las pruebas deben repetirse cada 3 meses. Si se producen cambios visuales, se debe suspender el tratamiento con hidroxicloroquina y repetir los exámenes oculares cada 3 a 6 meses.

La toxicidad retiniana está predominantemente relacionada con la dosis. El riesgo de daño a la retina es pequeño con dosis diarias de hasta 6,5 mg/kg de peso corporal. Exceder la dosis diaria recomendada aumenta significativamente el riesgo de toxicidad retiniana.

La frecuencia del seguimiento debe incrementarse y adaptarse al individuo 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 provocar 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 alguna distorsión del campo visual (agudeza visual, visión de los colores, etc.), se debe suspender inmediatamente el tratamiento con hidroxicloroquina. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente.

Los cambios en la retina y las alteraciones visuales pueden incluso progresar después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.8).

En caso de tratamiento prolongado, 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.

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

Hipoglucemia

Se ha demostrado que la hidroxicloroquina causa hipoglucemia grave, incluida la pérdida del conocimiento, que puede poner en peligro la vida en pacientes tratados con y sin medicamentos 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 hidroxiclороquina se les debe controlar el nivel de glucosa en sangre y revisar el tratamiento según sea necesario.

Prolongación del intervalo QTc

La hidroxiclороquina tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc en algunos pacientes.

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

- enfermedad cardíaca, p. insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio,
- afecciones proarrítmicas, por ejemplo, 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, a veces con desenlace mortal.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar al aumentar las concentraciones del fármaco. Por lo tanto, no se debe exceder la dosis recomendada (ver también las secciones 4.8 y 4.9).

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

Toxicidad cardíaca crónica

Se han notificado casos de miocardiopatía que provocaron insuficiencia cardíaca, en algunos casos con desenlace mortal, en pacientes tratados con hidroxiclороquina (ver secciones 4.8 y 4.9). Se recomienda la monitorización clínica para detectar signos y síntomas de miocardiopatía y se debe suspender el tratamiento con hidroxiclороquina si se desarrolla una miocardiopatía. Se debe considerar la toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de la conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular (ver sección 4.8).

Fosfolipidosis inducida por fármacos

Se han notificado casos de fosfolipidosis inducida por hidroxiclороquina durante el uso de hidroxiclороquina (ver sección 4.8). La fosfolipidosis inducida por fármacos puede ocurrir en varios sistemas de órganos, como el corazón, los riñones o los músculos. Se recomienda monitorear la toxicidad. Se debe suspender la hidroxiclороquina si se sospecha o se confirma mediante biopsia de tejido toxicidad cardíaca, renal o muscular asociada con fosfolipidosis inducida por fármacos.

Comportamiento suicida y trastornos psiquiátricos

Se han notificado comportamiento suicida y trastornos psiquiátricos en casos muy raros en algunos pacientes tratados con hidroxiclороquina (ver sección 4.8). Los efectos adversos psiquiátricos suelen aparecer en el primer mes después del inicio del tratamiento con hidroxiclороquina 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.

Otros controles durante tratamientos a largo plazo

Los pacientes en tratamiento a largo plazo deben someterse periódicamente a un análisis de sangre (conteo sanguíneo completo (CSC)) y, si se desarrollan anomalías, se debe suspender el tratamiento con hidroxiclороquina (ver sección 4.8).

Todos los pacientes en tratamiento a largo plazo deben ser examinados periódicamente para determinar la función musculoesquelética y los reflejos tendinosos. Si se produce debilidad, deje de tomar el medicamento (ver sección 4.8).

Otras precauciones

Pueden aparecer síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con hidroxiclороquina (ver sección 4.8).

Aunque el riesgo de depresión de la médula ósea es bajo, se recomienda un control regular de los recuentos sanguíneos y se debe suspender el tratamiento con hidroxiclороquina si se producen anomalías en los recuentos sanguíneos.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2).

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.

Malaria

La hidroxiclороquina no es efectiva contra cepas de plasmodio resistentes a cloroquina de *Plasmodium falciparum* y *P. vivax* 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).

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

Población pediátrica

Los niños son especialmente sensibles a los efectos de los derivados de 4-aminoquinolina. Se debe mantener hidroxiclороquina fuera de la vista y del alcance de los niños.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos que prolongan el intervalo QT/con potencial de inducir arritmia cardíaca:

La hidroxiclороquina debe usarse con precaución en pacientes que toman medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, p. ej. antiarrítmicos de clase IA y clase III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, algunos antiinfecciosos (antibacterianos como fluoroquinolonas, por ejemplo, macrólidos de moxifloxacina, por ejemplo, azitromicina, antirretrovirales como saquinavir, antifúngicos como fluconazol, agentes antiparasitarios como pentamidina) debido a un mayor riesgo de enfermedad ventricular arritmias (ver secciones 4.4, 4.8 y 4.9). La halofantrina no debe coadministrarse con hidroxiclороquina.

Antibióticos macrólidos

La cloroquina y la hidroxiclороquina deben usarse con precaución en pacientes que reciben estos medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT debido al potencial de causar eventos cardiovasculares adversos graves (incluida la prolongación del QT, arritmias cardíacas y torsade de pointes) y el riesgo de aumentar la mortalidad cardiovascular. .

Dado que la hidroxiclороquina puede aumentar el efecto del tratamiento hipoglucemiante, puede ser necesaria una reducción de la dosis de insulina o de fármacos antidiabéticos (ver también la sección 4.4 “Hipoglucemia” y la sección 4.8).

La cloroquina puede reducir la respuesta de anticuerpos a la vacuna contra la rabia. Con el uso simultáneo de cloroquina, no se recomienda la administración intracutánea de vacuna contra la rabia. Generalmente se considera suficiente la respuesta tras la administración intramuscular.

La eficacia de los fármacos antiepilépticos podría verse afectada si se coadministran con hidroxicloroquina.

La hidroxicloroquina puede reducir el umbral convulsivo. La administración concomitante de hidroxicloroquina con otros antipalúdicos que se sabe que reducen el umbral de convulsiones (por ejemplo, mefloquina) puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre la hidroxicloroquina

Antiácidos y caolín: la administración conjunta con antiácidos que contienen magenisum o caolín puede provocar una reducción de la absorción de cloroquina. Por lo tanto, por extrapolación, la hidroxicloroquina debe administrarse al menos dos horas después de la ingesta de antiácidos o caolín.

Inhibidores o inductores de CYP: *In vitro*, la hidroxicloroquina se metaboliza principalmente por CYP2C8, CYP3A4 y CYP2D6, sin que un solo CYP tenga un impacto importante. El uso concomitante de cimetidina, un inhibidor de CYP pan, resultó en un aumento del doble en la exposición a cloroquina. En ausencia de estudios de interacción farmacológica *in vivo* con hidroxicloroquina, se recomienda precaución (por ejemplo, seguimiento de reacciones adversas) cuando se utilizan cimetidina o inhibidores potentes de CYP2C8 y/o CYP3A4 o CYP2D6 (como gemfibrozil, clopidogrel, ritonavir, itraconazol, claritromicina, jugo de pomelo, fluoxetina, paroxetina, quinidina) se administran concomitantemente.

Se informó falta de eficacia de la hidroxicloroquina cuando se coadministró rifampicina, un potente inductor de CYP2C8 y CYP3A4. Se recomienda precaución (por ejemplo, control de la eficacia) cuando se administran concomitantemente inductores potentes de CYP2C8 y/o CYP3A4 (como rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína).

Efectos de la hidroxicloroquina sobre otros medicamentos.

Sustratos de glicoproteína P: *In vitro*, la hidroxicloroquina inhibe la P-gp en altas concentraciones. Por lo tanto, existe la posibilidad de que se produzcan concentraciones elevadas de sustratos de P-gp cuando se coadministra hidroxicloroquina. Se han notificado niveles elevados de digoxina sérica con el tratamiento concomitante con hidroxicloroquina y digoxina. Se recomienda precaución (p. ej., control de los efectos secundarios o de las concentraciones plasmáticas) cuando se coadministran sustratos de P-gp con un índice terapéutico estrecho (como digoxina, dabigatrán).

Sustratos de CYP2D6: *in vitro*, la hidroxicloroquina inhibe el CYP2D6. En pacientes tratados con hidroxicloroquina y una dosis única de metoprolol, un sustrato de prueba de CYP2D6, se observó un aumento de 1,7 veces en la C_{max} y el AUC para metoprolol, lo que sugiere que la hidroxicloroquina es un inhibidor leve de CYP2D6. Se recomienda precaución (p. ej., control de los efectos secundarios o de las concentraciones plasmáticas) cuando se administran concomitantemente sustratos de CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho (como flecainida, propafenona).

Sustratos de CYP3A4: *In vitro*, la hidroxicloroquina inhibe el CYP3A4. Se han notificado niveles elevados de ciclosporina plasmática (un sustrato de CYP3A4 y P-gp) cuando se coadministran ciclosporina e hidroxicloroquina. En ausencia de estudios de interacción *in vivo* con sustratos sensibles de CYP3A4, se recomienda precaución (p. ej., monitorización de eventos adversos) cuando se coadministran sustratos de CYP3A4 (como ciclosporina, estatinas) con hidroxicloroquina.

Praziquantel: en un estudio de interacción de dosis única, se informó que la cloroquina reduce la biodisponibilidad del praziquantel. No se sabe si existe un efecto similar con la coadministración de hidroxicloroquina y praziquantel. Por extrapolación, se puede esperar un efecto similar para la hidroxicloroquina debido a la similitud entre la estructura y los parámetros farmacocinéticos de la

hidroxicloroquina y la cloroquina. Hidroxicloroquina no debe usarse con sustancias hepatotóxicas (precaución con alcohol en cantidades mayores) e inhibidores de la MAO.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Embarazo

Los datos de un estudio de cohorte basado en la población que incluyó 2024 embarazos expuestos a hidroxicloroquina sugieren un pequeño aumento en el riesgo relativo (RR) de malformaciones congénitas asociadas con la exposición a hidroxicloroquina en el primer trimestre (n = 112 eventos). Para una dosis diaria de ≥ 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).

Los estudios en animales con la cloroquina estructuralmente relacionada han mostrado toxicidad para la reproducción con una alta exposición materna (ver sección 5.3). En humanos, la hidroxicloroquina atraviesa la placenta y las concentraciones en la sangre del feto son similares a las concentraciones en la sangre materna.

El sulfato de hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina, en particular los efectos secundarios oftalmológicos, para el control del niño.

Profilaxis y tratamiento de la malaria

Después de un análisis de riesgo/beneficio, la hidroxicloroquina se puede utilizar para la profilaxis y el tratamiento de la malaria en todas las etapas del embarazo, ya que la infección por malaria en sí misma causa daño al feto.

Artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico

Se debe evitar la hidroxicloroquina durante el embarazo a menos que el médico considere que los posibles beneficios individuales superan los riesgos potenciales. Si es necesario el tratamiento con hidroxicloroquina durante el embarazo, se debe utilizar la dosis eficaz más baja posible.

Lactancia

La hidroxicloroquina se excreta en la leche materna (menos del 2% de la dosis materna después de la corrección del peso corporal). Se debe considerar cuidadosamente el tratamiento a largo plazo con hidroxicloroquina durante la lactancia debido a la lenta tasa de eliminación y la posibilidad de acumulación de una cantidad tóxica en el lactante. Se sabe que los bebés son extremadamente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas.

Profilaxis y tratamiento de la malaria

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con hidroxicloroquina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Para su uso como profilaxis contra la malaria, se puede utilizar hidroxicloroquina durante la lactancia. Sin embargo, la cantidad excretada es insuficiente para lograr algún efecto profiláctico en el niño.

Artritis reumatoide y lupus eritematoso

Debido a la larga vida media y a la alta dosis diaria de hidroxicloroquina, se debe esperar una acumulación. Hidroxicloroquina no debe utilizarse durante la lactancia en pacientes que padecen artritis reumatoide o lupus eritematoso.

Fertilidad

No hay información disponible sobre el efecto del sulfato de hidroxicloroquina sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales mostraron una alteración de la fertilidad masculina con cloroquina (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La hidroxicloroquina puede provocar problemas de acomodación visual y visión borrosa. Además, pueden producirse mareos (ver sección 4.8). Por lo tanto, la hidroxicloroquina puede afectar 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 $\mu\text{g/l}$.

Las reacciones adversas pueden resolverse de manera espontánea o con una reducción de la dosis y normalmente se pueden prevenir con los chequeos recomendados.

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.

Sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.				Mielosupresión		Anemia y anemia aplásica agranulocitosis leucopenia Trombocitopenia Exacerbación de la porfiria (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema						Urticaria Angioedema

inmunológico						Broncoespasmo
Trastornos del metabolismo y la nutrición.		Anorexia				Hipoglucemia (ver sección 4.4) Fosfolipidosis (ver sección 4.4)
Trastornos psiquiátricos		Inestabilidad afectiva	Nerviosismo Insomnio Parestesia	Psicosis		Comportamiento suicida Depresión Alucinaciones Ansiedad Agitación Confusión Alucinaciones Manía Trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso				Convulsiones		Mareo Vértigo Trastornos emocionales Dolor de cabeza Trastornos extrapiramidales como distonía, discinesia, temblor (ver sección 4.4)
Trastornos oculares				Retinopatía con cambios en la pigmentación y defectos visuales ¹		Los pacientes con cambios en la retina podrían no presentar síntomas al principio o tener estocoma parcial o debilitamiento del campo visual con anillo paracentral o pericentral, estocomas temporales y alteración de la visión en color. Cambios en la cornea, incluyendo edema y opacidad ² Visión borrosa debido a problemas de ubicación ³ Se han notificado casos de maculopatía y degeneración macular y pueden ser irreversibles.
Trastornos del oído y del					Pérdida de la capacidad	Acúfenos

laberinto					auditiva (irreversible)	
Trastornos cardiacos				Cardiomiopatía, que podría provocar insuficiencia cardíaca, en parte con desenlace mortal. Desviaciones de T-top en ECG Hipotensión		Alteración de la conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco auriculoventricular (ver sección 4.4) 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			Náusea Diarrea Dolor abdominal ⁴	Vómitos ⁴		
Trastornos hepatobiliares						Prueba anormal de función hepática 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.			Erupción cutánea			Eritema multiforme Fotosensibilidad Dermatitis exfoliativa Síndrome de Sweet y reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluido el síndrome de

						<p>Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), ver sección 4.4. La PEGA debe distinguirse de la psoriasis, aunque la hidroxiclороquina puede precipitar ataques de psoriasis. Puede estar asociado con fiebre e hiperleucocitosis. El resultado suele ser favorable después de la retirada de la hidroxiclороquina.</p> <p>Prurito, cambios pigmentarios en piel y mucosas, decoloración del cabello y alopecia⁴ Reacciones cutáneas similares al liquen plano Soriasis</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						<p>Miopatía⁵, neuromiopatía que conduce a debilidad progresiva y atrofia de los grupos de músculos proximales. Se pueden observar cambios sensoriales leves asociados, depresión de los reflejos tendinosos y conducción nerviosa anormal.</p>
Trastornos renales y urinarios.					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 la fosfolipidosis renal. Debido a la similitud estructural, este efecto secundario también puede ocurrir con hidroxicloroquina. En este caso se puede agravar una función renal alterada.	
Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio						Urticaria Angioedema Broncoespasmo

¹En su forma inicial, parece reversible al suspender la hidroxicloroquina. Si se permite que se desarrolle, puede haber riesgo de progresión incluso después de la retirada del tratamiento. Se han reportado casos de maculopatías y degeneración macular que pueden ser irreversibles.

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

³Esto depende de la dosis y es reversible.

⁴Estos síntomas suelen desaparecer tras la reducción de la dosis o tras la interrupción del tratamiento.

⁵Esto puede ser reversible si se interrumpe el tratamiento; sin embargo, la recuperación puede tardar 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: 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 grave de 2 a 5 g en adultos puede provocar la muerte en 1 a 3 horas debido a un efecto paralizante sobre el corazón, la circulación y la respiración. Una sobredosis con 4-aminoquinolinas es especialmente peligroso en los niños ya que solo 1-2 g pueden tener resultado fatales.

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, con complejo QRS aumentado, complejo QRS ensanchado, bradiarritmias, ritmo nodal, bloqueo auriculoventricular, 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.

Evacuación inmediata del estómago ya sea por emesis o por lavado gástrico. El carbón activado en una dosis cinco veces mayor que la sobredosis puede impedir una mayor absorción si se introduce en el estómago mediante una sonda después del lavado gástrico. Si es posible, debe administrarse dentro de los 30 minutos posteriores a la sobredosis. Si es necesario, asegurar soporte respiratorio circulatorio (adrenalina).

Las convulsiones deben suprimirse con benzodiacepinas (diazepam), fenobarbital o, si es necesario, con relajantes musculares periféricos durante la respiración artificial. El diazepam administrado por vía parenteral puede reducir la cardiotoxicidad inducida por la cloroquina. La hemodiálisis no es adecuada para el tratamiento. Puede ser necesario compensar una hipopotasemia pronunciada. Una vez que la fase aguda ha remitido y el paciente permanece libre de síntomas, es necesario una estrecha vigilancia durante al menos 6 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipalúdicos, aminoquinolinas, código ATC: P01BA02

La hidroxiclороquina pertenece al grupo de las 4-aminoquinolinas adecuadas para la profilaxis y el tratamiento de la malaria.

El efecto antipalúdico de la hidroxiclороquina se explica, entre otras cosas, por la unión de las 4-aminoquinolinas a la porfirina, lo que provoca la destrucción o inhibición de las formas asexuales (esquizontes) de plasmodios no resistentes en los eritrocitos y altera el desarrollo de las formas sexuales (gametocitos) en *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* y formas inmaduras de *Plasmodium falciparum*.

La hidroxiclороquina puede modificar el curso de la artritis reumatoide hasta la remisión con un tratamiento a largo plazo. La hidroxiclороquina no muestra ningún efecto en la mayoría de los modelos animales de inflamación.

El efecto antirreumático podría producirse mediante un efecto inmunosupresor, por ejemplo, inhibiendo el complemento y la reacción antígeno-anticuerpo.

Además, se ha demostrado el efecto sobre el lupus eritematoso sistémico.

Mecanismo de acción

La 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, las concentraciones máximas en plasma y sangre se alcanzan después de aproximadamente 3 a 4 horas. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 79% (DE 12%) en condiciones de ayuno. Los alimentos no modifican la biodisponibilidad oral de la hidroxicloroquina.

Distribución

La hidroxicloroquina tiene un gran volumen de distribución (5.500 L cuando se evalúan a partir de concentraciones sanguíneas, 44.000 L cuando se evalúan a partir de concentraciones plasmáticas) debido a la acumulación extensa 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 la hidroxicloroquina se une a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo o Biotransformación

La hidroxicloroquina se metaboliza principalmente a N-desetilhidroxicloroquina y otros dos metabolitos, al igual que la cloroquina, la desetilcloroquina y la bidesetilcloroquina. *In vitro*, la hidroxicloroquina se metaboliza principalmente por CYP2C8, CYP3A4 y CYP2D6, así como por FMO-1 y MAO-A, sin un impacto importante de un solo CYP o enzima.

Eliminación

La hidroxicloroquina tiene un perfil de eliminación multifásico con una vida media terminal larga de 30 a 50 días. Aproximadamente el 20-25% de una dosis de hidroxicloroquina se elimina como producto inalterado en la orina. Con la administración oral repetida de 200 mg y 400 mg de sulfato de hidroxicloroquina una vez al día en pacientes adultos con lupus o artritis reumatoide, las concentraciones sanguíneas medias en estado estacionario fueron de 450 a 490 ng/ml y de 870 a 970 ng/ml, respectivamente.

La farmacocinética de la hidroxicloroquina parece ser lineal en el rango de dosis terapéuticas de 200 a 500 mg/día.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de la hidroxicloroquina sobre otros medicamentos.

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

In vitro, la hidroxicloroquina no inhibió significativamente los principales transportadores BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OAT3.

La hidroxicloroquina inhibió la P-gp en concentraciones elevadas (ver sección 4.5).

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

Insuficiencia renal

No se espera que la insuficiencia renal aumente significativamente después de la farmacocinética de la hidroxicloroquina en pacientes con insuficiencia renal, ya que la hidroxicloroquina se metaboliza principalmente y sólo el 20-25% de una dosis de hidroxicloroquina se elimina como producto inalterado en la orina. La exposición a hidroxicloroquina puede aumentar hasta un 46% en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la hidroxiclороquina no se ha evaluado en un estudio farmacocinético específico. Dado que la hidroxiclороquina se metaboliza principalmente, se espera que la exposición a hidroxiclороquina aumente en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Población de edad avanzada

Los datos limitados disponibles para pacientes mayores con artritis reumatoide sugieren que la exposición a hidroxiclороquina permanece en el mismo rango observado en pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Genotoxicidad/cardiogenicidad

Según los estudios realizados, no se ha demostrado que la hidroxiclороquina sea genotóxica. No se dispone de estudios relevantes de carcinogenicidad no clínica sobre la hidroxiclороquina.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo.

La hidroxiclороquina atraviesa la placenta. En estudios sin BPL con ratones y monos, se demostró la transferencia transplacentaria de cloroquina, una sustancia relacionada con la hidroxiclороquina, con acumulación en el tejido de los ojos y oídos del feto. Las altas dosis maternas de cloroquina fueron fetotóxicas en ratas y causaron anoftalmía y microftalmia. En ratas, la cloroquina redujo la secreción de testosterona, el peso de los testículos y el epidídimo y provocó una producción anormal de espermatozoides.

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

Junio 2024

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/>