

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroxicloroquina Teva-ratiopharm 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Hidroxicloroquina Teva-ratiopharm son comprimidos blancos, redondos, de aproximadamente 9,5 mm, biconvexos, marcados con “200” en un lado del comprimido y lisos por el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso sistémico y discoide
- Tratamiento de ataques agudos de malaria no complicada y profilaxis de malaria causada por *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* y *P. malariae*.

Niños (≥ 6 años y ≥ 35 kg)

- Lupus eritematoso sistémico y discoide
- Tratamiento de ataques agudos de malaria no complicada y profilaxis de malaria causada por *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* y *P. malariae*.

P. falciparum resistente a cloroquina y *P. vivax* cada vez más resistente a cloroquina se encuentran en muchas áreas, lo que limita la utilidad de la hidroxicloroquina en estas áreas. Se deben observar las recomendaciones oficiales y la información local sobre la aparición de resistencia a los agentes contra la malaria (por ejemplo, la OMS y las directivas de salud pública).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Artritis reumatoide

La acción de hidroxicloroquina es acumulativa y necesita varias semanas para tener un efecto terapéutico en las condiciones reumáticas, mientras que los efectos secundarios menores pueden ocurrir relativamente pronto.

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

El tratamiento se debe continuar durante 6-8 semanas antes de evaluar el efecto. Durante este periodo, hidroxicloroquina se puede combinar con inhibidores de la prostaglandina sintasa (p. ej.: ácido acetilsalicílico o indometacina). No se recomienda la terapia de combinación con oro o fenilbutazona. El tratamiento debe interrumpirse si no hay mejoría a los 6 meses.

En una respuesta adecuada, la dosis diaria se puede reducir después de tres meses, a una dosis de mantenimiento de 200 mg por día y más tarde posiblemente a 200 mg cada dos días.

Lupus eritematoso sistémico y discoide

Adultos: Dosis inicial de 400 mg a 600 mg al día (algunas semanas si es necesario).

Dosis de mantenimiento: 200 a 400 mg al día.

Niños: 6,5 mg por kg de peso corporal ideal o 400 mg al 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

Adultos: 400 mg a la semana. La dosis debe tomarse el mismo día de la semana.

Niños: La dosis profiláctica semanal es de 6,5 mg por kg de peso corporal, sin 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).

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

Tratamiento del ataque agudo de malaria no complicada

Adultos: Inicialmente 800 mg seguidos de 400 mg después de 6-8 horas y luego 400 mg al día durante los siguientes dos días (en total 2 gramos de hidroxiclороquina sulfato).

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

Al prescribir un tratamiento, se deben proporcionar las pautas oficiales e información local.

Debe observarse la aparición de resistencia a agentes antipalúdicos. (Ejemplos de esto incluyen la OMS y las directivas de salud pública).

El tratamiento de una infección por *Plasmodium malariae*, *vivax* y *oval* debe concluirse con un tratamiento con 8-aminoquinolina para controlar la fase extraeritrocítica del ciclo plasmático.

Niños: 13 mg/kg de sulfato de hidroxiclороquina en niños es similar 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 administrará una dosis total de hasta 2 gramos durante tres días de la siguiente manera:

- Primera dosis: 13 mg por kg (dosis única máxima de 800 mg).
- Segunda dosis: 6,5 mg por kg (máximo 400 mg) 6 horas después de la primera dosis.
- Tercera dosis: 6,5 mg por kg (máximo 400 mg) 18 horas después de la segunda dosis.
- Cuarta dosis: 6,5 mg por kg (máximo 400 mg) 24 horas después de la tercera dosis.

Función renal y hepática reducida

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Puede requerirse una reducción de la dosis (ver sección 4.4).

Forma de administración

Hidroxiclороquina Teva-ratiopharm debe tomarse después de las comidas.

Se debe evitar el uso prolongado como profilaxis de la malaria en niños.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a los compuestos de 4-aminoquinolina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Miastenia gravis
- Maculopatía preexistente del ojo
- Retinitis pigmentosa
- Los comprimidos de 200 mg no son adecuados para un peso corporal inferior a 35 kg.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Retinopatía

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe ser examinado mediante una oftalmoscopia cuidadosa y fundoscopia para determinar la agudeza visual, el campo de visión, la visión del color y cambios retinianos (p. ej.: escotomía, nictalopía) u otros cambios retinianos. Las pruebas deben repetirse cada 3 meses. Si aparecen cambios visuales, debe interrumpirse el tratamiento con hidroxocloroquina y repetir las pruebas oculares cada 3-6 meses.

La toxicidad retiniana está predominantemente relacionada con la dosis. El riesgo de daño retiniano es pequeño en 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 de seguimiento debe aumentarse y adaptarse al individuo en los siguientes casos:

- Dosis superiores a 6,5 mg/kg de peso corporal. El peso corporal absoluto usado 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 alguna distorsión del campo visual (agudeza visual, visión del color, etc.), suspenda inmediatamente el tratamiento con hidroxicloroquina. El paciente debe ser vigilado cuidadosamente. Los cambios en la retina y los trastornos visuales pueden incluso progresar después de la finalización del tratamiento (ver sección 4.8).

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 hidroxicloroquina con medicamentos que inducen la toxicidad retiniana, como el tamoxifeno.

Hipoglucemia

Se ha demostrado que la hidroxicloroquina causa hipoglucemia severa incluyendo pérdida de consciencia que puede amenazar la vida en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con hidroxicloroquina deben ser advertidos acerca del riesgo de hipoglucemia y sobre los signos y síntomas clínicos asociados. En los pacientes que presentan síntomas clínicos que sugieren hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxicloroquina se deben controlar su glucosa sanguínea y revisar el tratamiento según sea necesario.

Toxicidad cardiaca crónica

Se han notificado casos de cardiomiopatía con insuficiencia cardíaca, en algunos casos con desenlace fatal en pacientes tratados con hidroxiclороquina (ver secciones 4.8 y 4.9). Se recomienda la monitorización clínica de los signos y síntomas de la miocardiopatía y debe suspenderse la hidroxiclороquina si se desarrolla una miocardiopatía. Se debe considerar la toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de la conducción (bloqueo de rama / bloqueo cardíaco atrio-ventricular) e hipertrofia biventricular (ver sección 4.8).

Comportamiento suicida y trastornos psiquiátricos

Se han notificado comportamiento suicida y trastornos psiquiátricos 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.

Otro seguimiento durante los tratamientos a largo plazo

Los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo deben hacerse periódicamente un análisis de sangre (hemograma completo) y si se producen anomalías, se debe suspender el tratamiento con hidroxiclороquina (ver sección 4.8).

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

Otras precauciones

Se pueden presentar 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 del hemograma y el tratamiento con hidroxiclороquina se debe interrumpir si se producen anomalías en el hemograma.

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 quinina. Los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, porfiria (que puede ser exacerbada por la hidroxiclороquina) o psoriasis pueden tener un mayor riesgo de reacciones cutáneas.

Malaria

Hidroxiclороquina no es eficaz contra las cepas resistentes a cloroquina de *P. falciparum* y *P. vivax*, y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*.

Prolongación del intervalo QT

Hidroxiclороquina tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc en algunos pacientes.

Hidroxiclороquina se debe usar con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o documentada y/o factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT, como:

- enfermedad cardíaca, por ej. insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio,
- condiciones proarrítmicas, por ejemplo, bradicardia (<50 lpm)

- antecedentes de disritmias ventriculares.
- hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregida
- y durante la administración concomitante con agentes prolongadores del intervalo QT (ver sección 4.5), ya que esto puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares, a veces con desenlace fatal.

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

Si aparecen signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con hidroxiclороquina, debe suspenderse el tratamiento y realizarse un ECG.

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

Durante el uso de hidroxiclороquina se han notificado casos graves de lesión hepática inducida por fármacos (DILI), que incluyen lesión hepatocelular, lesión hepática colestásica, hepatitis aguda, lesión hepática mixta hepatocelular/colestásica e insuficiencia hepática fulminante (incluidos casos mortales).

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 notifiquen 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/riesgos de continuar con el tratamiento.

Reactivación de la hepatitis B

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

Población pediátrica

Los niños pequeños son especialmente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas. La hidroxiclороquina debe mantenerse fuera de la vista y del alcance de los niños.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hay indicaciones de que las 4-aminoquinolinas, como la hidroxiclороquina, son farmacológicamente incompatibles con los inhibidores de la mono-amino oxidasa.

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT / con potencial para inducir arritmia cardíaca

La hidroxiclороquina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que prolongan el intervalo QT, por ej. antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, algunos antiinfecciosos (antibacterianos como fluoroquinolonas (por ejemplo, moxifloxacino), macrólidos (por ejemplo, azitromicina), antirretrovirales como saquinavir, antifúngicos como fluconazol, medicamentos antiparasitarios como pentamidina), debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular (ver secciones 4.4, 4.8 y 4.9). La halofantrina no debe administrarse con hidroxiclороquina.

Como hidroxiclороquina puede aumentar los efectos de un tratamiento hipoglucemiante, puede requerirse una disminución de las dosis de insulina o medicamentos antidiabéticos.

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 la vacuna contra la rabia. La respuesta después de la administración intramuscular generalmente se considera suficiente.

La eficacia de los medicamentos antiepilépticos puede verse afectada si se administra de forma conjunta con hidroxiclороquina.

La hidroxiclороquina puede disminuir el umbral convulsivo. La coadministración de hidroxiclороquina con otros antimaláricos que se sabe que reducen el umbral de convulsión (por ejemplo, mefloquina) puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre hidroxiclороquina

Antiácidos y caolín

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

Inhibidores o inductores del CYP

In vitro, la hidroxiclороquina se metaboliza principalmente por CYP2C8, CYP3A4 y CYP2D6, sin una participación importante de ningún CYP individual. El uso concomitante de cimetidina, un inhibidor de CYP-pan, resultó en un aumento del doble en la exposición a la cloroquina. En ausencia de estudios de interacción farmacológica *in vivo* con hidroxiclороquina, se recomienda precaución (p. ej., control de reacciones adversas) cuando la cimetidina o los inhibidores potentes de CYP2C8 y/o CYP3A4 o CYP2D6 (como gemfibrozilo, clopidogrel, ritonavir, itraconazol, claritromicina, jugo de pomelo, fluoxetina, paroxetina, quinidina) se administran concomitantemente.

Se notificó falta de eficacia de hidroxiclороquina cuando se coadministró rifampicina, un potente inductor de CYP2C8 y CYP3A4. Se recomienda precaución (p. ej., control de la eficacia) cuando se administran de forma concomitante inductores potentes de CYP2C8 y/o CYP3A4 (como rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína).

Efectos de hidroxiclороquina sobre otros medicamentos

Sustratos de glicoproteína-P

La hidroxiclороquina inhibe la P-gp *in vitro* a altas concentraciones. Por lo tanto, existe la posibilidad de que aumenten las concentraciones de sustratos de P-gp cuando se coadministra hidroxiclороquina. Se notificaron niveles elevados de digoxina sérica con la coadministración de digoxina e hidroxiclороquina. Se recomienda precaución (p. ej., control de reacciones adversas o concentraciones plasmáticas, según corresponda) cuando se coadministran sustratos de la P-gp con un índice terapéutico estrecho (p. ej., digoxina, dabigatrán).

Sustratos CYP2D6

La hidroxycloroquina inhibe CYP2D6 *in vitro*. En pacientes tratados con hidroxycloroquina y una dosis única de metoprolol, una sonda de CYP2D6, la C_{max} y el AUC de metoprolol aumentaron 1,7 veces, lo que sugiere que la hidroxycloroquina es un inhibidor leve de CYP2D6.

Se recomienda precaución (p. ej., control de reacciones adversas o concentraciones plasmáticas, según corresponda) cuando se administren de forma concomitante sustratos de CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho (p. ej., flecainida, propafenona).

Sustratos CYP3A4

La hidroxycloroquina inhibe CYP3A4 *in vitro*. Se notificó un aumento de los niveles plasmáticos de ciclosporina (un sustrato de CYP3A4 y P-gp) cuando se administraron conjuntamente ciclosporina e hidroxycloroquina. En ausencia de estudios de interacción *in vivo* con sustratos sensibles de CYP3A4, se recomienda precaución (p. ej., control de efectos secundarios) cuando los sustratos de CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, estatinas) se coadministren con hidroxycloroquina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos de un estudio de cohorte basado en la población que incluyó 2045 embarazos expuestos a hidroxycloroquina sugieren un pequeño aumento en el riesgo relativo (RR) de malformaciones congénitas asociadas con la exposición a hidroxycloroquina 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 cloroquina estructuralmente relacionada han mostrado toxicidad para la reproducción con una alta exposición materna (ver sección 5.3). En humanos, la hidroxycloroquina atraviesa la placenta y las concentraciones en la sangre del feto son similares a las concentraciones en la sangre materna.

Profilaxis y tratamiento de la malaria

Después de un análisis de riesgo-beneficio, la hidroxycloroquina se podría utilizar durante todas las etapas del embarazo para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones palúdicas, ya que la infección palúdica en sí misma es perjudicial para el feto.

Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico

El sulfato de hidroxycloroquina 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 hidroxycloroquina 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 hidroxycloroquina, en particular los efectos adversos oftalmológicos, para el control del niño.

Lactancia

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

Profilaxis y tratamiento de la malaria

Debe tomarse 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 de la terapia para la mujer.

Para el uso como profilaxis de la malaria, la hidroxicloroquina puede ser utilizada durante la lactancia. Sin embargo, la cantidad excretada es insuficiente para lograr algún efecto profiláctico en el niño.

Artritis reumatoide, 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 hidroxicloroquina, se recomienda interrumpir la lactancia.

Fertilidad

No hay información disponible sobre el efecto de hidroxicloroquina sulfato en la fertilidad humana.

Estudios en animales mostraron un deterioro de la fertilidad masculina para la cloroquina (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La hidroxicloroquina puede provocar una alteración de la acomodación visual y visión borrosa. Además, pueden producirse mareos (ver sección 4.8). La hidroxicloroquina, por lo tanto, puede afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la siguiente convención de MedDRA: 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 ($< 1/10.000$); Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocidas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Mielosupresión		Anemia y anemia aplásica Granulocitosis Leucopenia Trombocitopenia Exarcebación de la porfiria (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia				Hipoglucemia (ver sección 4.4)

Trastornos psiquiátricos		Inestabilidad de carácter	Nerviosismo	Psicosis		Mareos Comportamiento suicida Depresión Alucinaciones Ansiedad Agitación Confusión Delirios Manía Trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso				Convulsiones		Vértigo Tinnitus 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 ¹		Los pacientes con cambios retinianos pueden ser inicialmente asintomáticos, o pueden tener visión escotomatosas con tipos de anillo paracentral, pericentral, escotomas temporales y visión anormal del color. Cambios en la córnea, incluyendo edema y opacidades ² Visión borrosa debida a una alteración de la acomodación ³
Trastornos del oído y del laberinto					Pérdida de audición (irreversible)	

Trastornos cardiacos				<p>Cardiomiopatía, que puede provocar insuficiencia cardiaca, en algunos casos con desenlace fatal</p> <p>Desviaciones de T-top en ECG.</p>		<p>Alteración de la conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco atrioventricular) (ver sección 4.4)</p> <p>Hipertrofia biventricular (ver sección 4.4)</p> <p>Prolongación del intervalo QT en pacientes con riesgo, que puede provocar arritmia (torsades de pointes, taquicardia ventricular) (ver secciones 4.4 y 4.9)</p>
Trastornos gastrointestinales			<p>Náuseas</p> <p>Diarrea</p> <p>Dolor abdominal⁴</p>	Vómitos ⁴		
Trastornos hepatobiliares						<p>Pruebas anormales de la función hepática</p> <p>Daño hepático inducido por fármacos (DILI), que incluye daño hepatocelular, daño hepático colestásico, hepatitis aguda, daño hepático mixto hepatocelular/colestásico e insuficiencia hepática fulminante.</p>

<p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</p>			<p>Erupción cutánea</p>		<p>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 generalizada aguda (PEGA), ver sección 4.4. La PEGA debe distinguirse de la psoriasis, aunque la hidroxycloquina puede precipitar los ataques de psoriasis. Puede asociarse a fiebre e hiperleucocitosis. El resultado suele ser favorable tras la retirada de la hidroxycloquina.</p> <p>Prurito, cambios de la pigmentación de la piel y membranas mucosas, decoloración del cabello y alopecia⁴.</p> <p>Reacciones cutáneas similares al liquen plano, psoriasis.</p>
--	--	--	-------------------------	--	---

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Miopatía, ⁵ 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 estructuralmente relacionado, se produjo una 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 hidroxiclороquina. En este caso se puede agravar una insuficiencia renalRe.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					Urticaria, angioedema y broncoespasmo.

¹En su forma temprana, aparece reversible en la interrupción de hidroxiclороquina. Si se permite que se desarrolle, puede haber riesgo de progresión incluso después de la retirada del tratamiento. Se han notificado casos de maculopatías y degeneración macular que pueden ser irreversibles

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

³Esto es dependiente de la dosis y reversible.

⁴Estos síntomas generalmente desaparecen después de la reducción de la dosis o después de la interrupción del tratamiento.

⁵Esto 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, hipopotasemia y trastornos del ritmo y de la conducción, incluida la prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, complejo QRS ancho aumentado, bradiarritmias, ritmo nodal, bloqueo atrioventricular, seguidos de paros respiratorios y cardíacos repentinos y potencialmente fatales. Se requiere atención médica inmediata, ya que estos efectos pueden aparecer poco después de la sobredosis.

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 finamente pulverizado 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 incubación o traqueotomía. El shock debe tratarse 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: antirreumáticos y antiprotozoarios, código ATC: P01BA02

Los agentes antimaláricos como la cloroquina y la 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

Después de la administración oral, las concentraciones máximas en plasma o sangre se alcanzan en 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 hidroxiclороquina.

Distribución

La hidroxiclороquina tiene un gran volumen de distribución (5.500 l cuando se evalúa a partir de las concentraciones en sangre, 44.000 l cuando se evalúa a partir de las concentraciones en plasma), debido a la gran acumulación tisular (como ojos, riñones, hígado y pulmones) y se ha demostrado que se acumula en las células sanguíneas, con una proporción de sangre a plasma de 7,2. Aproximadamente el 50% de la hidroxiclороquina se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

La hidroxiclороquina se metaboliza principalmente a N-desetilhidroxiclороquina y otros dos metabolitos en común con la cloroquina, la desetilcloroquina y la bidesetilcloroquina. *In vitro*, la hidroxiclороquina se metaboliza principalmente por CYP2C8, CYP3A4 y CYP2D6, así como por FMO-1 y MAO-A, sin participación importante de un solo CYP o enzima.

Eliminación

La hidroxiclороquina presenta un perfil de eliminación multifásico con una vida media terminal larga que oscila entre 30 y 50 días. Aproximadamente el 20-25% de la dosis de hidroxiclороquina se elimina como producto inalterado en la orina. Después de la administración oral crónica y repetida de 200 mg y 400 mg de sulfato de hidroxiclороquina una vez al día en pacientes adultos con lupus o artritis reumatoide, las concentraciones promedio 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 terapéuticas de 200 a 500 mg/día.

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de la hidroxiclороquina sobre otros medicamentos

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

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

In vitro, la hidroxiclороquina no inhibió significativamente los principales transportadores BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OAT3. La hidroxiclороquina inhibió a la P-gp a altas concentraciones (ver sección 4.5). *In vitro*, la hidroxiclороquina tiene potencial para inhibir los transportadores de OCT1, OCT2, MATE1 y MATE2-K.

Insuficiencia renal

No se espera que la insuficiencia renal modifique significativamente la farmacocinética de la hidroxiclороquina en pacientes con insuficiencia renal porque la hidroxiclороquina se metaboliza principalmente y solo el 20-25% de la dosis de hidroxiclороquina se elimina como fármaco inalterado en la orina. La exposición a la 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 la hidroxiclороquina no se ha evaluado en un estudio farmacocinético específico. Dado que la hidroxiclороquina se metaboliza principalmente, se espera que aumente la exposición a la hidroxiclороquina 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 la hidroxiclороquina permanece en el mismo rango que el 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/carcinogenicidad

Según los estudios realizados, no se ha encontrado que la hidroxiclороquina sea genotóxica. No hay datos disponibles de estudios pre-clínicos relevantes de carcinogenicidad sobre la hidroxiclороquina.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

La hidroxiclороquina atraviesa la placenta. 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

Núcleo del comprimido:

Almidón de maíz

Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato (E341)

Sílice coloidal anhidro (E551)

Polisorbato 80 (E433)

Almidón de maíz seco

Talco (E553B)

Estearato de magnesio (E470b).

Recubrimiento:

Hipromelosa 15 cps (E464)

Talco (E553B)

Macrogol 6000

Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tamaños de envase

Envases blister PVC/Alu de 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

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83938

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

Mayo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 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/>)