

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dolquine 300 mg comprimidos recubiertos.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 300 mg de sulfato de hidroxiclороquina (equivalentes a 232 mg de hidroxiclороquina base) .

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

Comprimidos oblongos, de color blanco y ranurados en ambas caras. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos:

- Tratamiento de artritis reumatoide aguda o crónica.
- Tratamiento de lupus eritematoso sistémico y discoide crónico.

Adolescentes de peso corporal superior a 46 kg:

- Profilaxis y tratamiento de malaria no complicada causada por especies de plasmodio sensibles, como alternativa a cloroquina (cuando no resulten adecuados o no estén disponibles los tratamientos de primera elección).

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al tratamiento y prevención de la malaria (ver secciones 4.2 y 5.1).

#### 4.2 Posología y forma de administración

Cada comprimido recubierto contiene 300 mg de sulfato de hidroxiclороquina equivalentes a 232 mg de hidroxiclороquina base.

Cada 6,5 mg/kg de sulfato de hidroxiclороquina equivalen a 5 mg/kg de hidroxiclороquina base.

Las dosis que a continuación se recomiendan hacen referencia a sulfato de hidroxiclороquina.

#### Posología

##### *Artritis reumatoide*

#### Adultos

*Dosis inicial:* 400 a 600 mg al día durante un tiempo que dependerá de la respuesta del paciente. Si se produjeran efectos adversos se debe disminuir temporalmente la dosis inicial; posteriormente (normalmente a los 5-10 días) la dosis puede aumentarse de forma gradual.

*Dosis de mantenimiento:* una vez se ha obtenido una respuesta adecuada (generalmente 4-12 semanas), la dosis inicial podrá reducirse y se continuará con una dosis de mantenimiento de 200-400 mg al día.

La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal (ver sección 4.4 y 5.2).

Si no se produce una mejoría objetiva en 6 meses se debe considerar suspender el tratamiento.  
Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, éste se reanuda o continuará según el esquema descrito anteriormente.

### *Lupus eritematoso*

#### Adultos

*Dosis inicial* 400 mg al día o 200 mg cada 12 horas, durante un tiempo que dependerá de la respuesta del paciente.

*Dosis de mantenimiento:* 200 a 400 mg al día.

La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal (ver sección 4.4 y 5.2).

Si no se produce una mejoría objetiva en 6 meses se debe considerar suspender el tratamiento.  
Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, éste se reanuda o continuará según el esquema descrito anteriormente.

### *Malaria no complicada*

Debe contarse con el asesoramiento de un experto con información reciente sobre la prevalencia de la resistencia a antipalúdicos en el lugar de origen para establecer el tratamiento de elección y su posología.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe haber identificado la especie de plasmodio mediante pruebas fiables y conocer su sensibilidad.

#### Profilaxis

##### Adolescentes de peso corporal superior a 46 kg:

6,5 mg/kg/semana de peso corporal ideal una vez por semana, sin exceder la dosis de 400 mg una vez por semana.

Este medicamento no debe administrarse a adolescentes con un peso inferior a 46 kg dado que no es posible fraccionar el comprimido recubierto en dos dosis iguales.

La profilaxis deberá iniciarse dos semanas antes de la exposición siempre que sea posible, y continuarse hasta 4 semanas después de dejar la zona endémica. Si no se comenzó la profilaxis antes de la exposición, puede administrarse una dosis inicial doble en dos tomas separadas 6 horas y continuar según lo indicado anteriormente hasta 8 semanas después de dejar la zona endémica.

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

#### Tratamiento del ataque agudo de malaria no complicada

##### Adolescentes de peso corporal superior a 46 kg:

Se administra una dosis máxima total de 30 mg/kg de peso corporal ideal, durante dos días siguiendo la siguiente pauta:

*Primera dosis:* 13 mg/kg, sin exceder 800 mg.

*Segunda dosis:* 6,5 mg/kg sin exceder 400 mg, 6 horas después de la primera dosis.

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

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

En caso de malaria causada por *Plasmodium vivax* y/o *Plasmodium ovale* se debe hacer cura radical con primaquina (ver sección 5.1).

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática: puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con la función renal o hepática alteradas (ver sección 4.4).

### Forma de administración

Los comprimidos se administran por vía oral. Se recomienda tragar los comprimidos, sin masticar, con comida o un vaso de leche.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de 4-aminoquinolinas (p.ej. cloroquina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Presencia de alteraciones de la agudeza o del campo visual.
- Tratamientos prolongados en niños.

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

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

#### Trastornos oculares

El tratamiento con hidroxiclороquina puede causar trastornos oculares de tres tipos: queratopatía, afectación del iris/cuerpo ciliar y retinopatía. La queratopatía obedece a la unión de hidroxiclороquina a las nucleoproteínas del estroma corneal y posterior depósito. Los cambios corneales no suelen afectar a la agudeza visual pero producen con frecuencia fotofobia y disminución de la sensibilidad. Generalmente desaparecen tras 6-8 semanas de la interrupción del tratamiento.

Los trastornos del cuerpo ciliar se manifiestan habitualmente como dificultad para la acomodación. Suele ser reversible y mejorar con una reducción temporal de la dosis.

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

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

Se recomienda a los pacientes disminuir la exposición a la luz como medida preventiva (estudios en ratas mostraron que la hidroxiclороquina se acumula en el ojo).

#### Trastornos musculoesqueléticos

En pacientes en tratamiento prolongado se ha descrito miopatía, neuromiopatía y debilidad muscular (especialmente de los músculos proximales), que puede estar asociada con cambios sensoriales leves,

ausencia o hipoactividad del reflejo tendinoso (hiporreflexia) y una conducción nerviosa anormal (ver sección 4.8).

La miopatía puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento, pero la recuperación puede tardar varios meses. Por tanto, estos pacientes deben someterse a exploraciones periódicas de la fuerza muscular (incluyendo exploración de los reflejos tendinosos). Si se produce debilidad muscular se debe suspender el tratamiento.

### Trastornos hematológicos

Se han descrito alteraciones hematológicas como agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia asociadas con derivados de 4-aminoquinolina (ver sección 4.8). Por tanto, debe realizarse un recuento periódico de células sanguíneas en caso de tratamiento prolongado y si se detecta alguna alteración sanguínea no atribuible a la enfermedad tratada, se debe suspender el tratamiento.

En el tratamiento de la malaria se debe tener en cuenta que las formas exo-eritrocíticas de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* no son sensibles a hidroxicloroquina y si están presentes producirán recaídas a menos que dicha formas acantonadas en el hígado (hipnozoitos hepáticos) se erradiquen con primaquina (cura radical) (ver sección 5.1).

Asimismo, hidroxicloroquina no es efectiva contra cepas de plasmodio resistentes a cloroquina. La elevada prevalencia de resistencia a cloroquina hace que no sea recomendable el uso de hidroxicloroquina para la profilaxis y tratamiento de la malaria causada por *Plasmodium falciparum* (ver sección 5.1).

Además, hidroxicloroquina debe administrarse con precaución en los siguientes casos:

- pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que el riesgo de retinopatía y otras reacciones adversas puede verse incrementado.
- pacientes con alcoholismo o cuando se administra simultáneamente con fármacos hepatotóxicos (ver sección 4.5). Se han descrito casos aislados de función hepática alterada/fallo hepático por lo que se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento.
- pacientes con alteraciones neurológicas (en especial en pacientes con historial de epilepsia).
- pacientes de edad avanzada, ya que es difícil distinguir las alteraciones visuales propias de la edad de la retinopatía inducida por este medicamento.
- pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas y en pacientes con psoriasis ya que puede provocar una reagudización de la misma.
- pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, ya que se han descrito casos de hemólisis e insuficiencia renal.
- pacientes con porfiria o con miastenia gravis, ya que puede precipitar una exacerbación de las mismas.

### Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

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

### Comportamiento suicida y trastornos psiquiátricos

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

### Hepatotoxicidad

Se han notificado casos graves de lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés), incluidos daño hepatocelular, daño hepático colestático, hepatitis aguda, lesión hepatocelular-colestásica mixta e insuficiencia hepática fulminante (incluidos casos fatales) durante el uso de hidroxiclороquina.

Los factores de riesgo pueden incluir enfermedad hepática preexistente o condiciones predisponentes como déficit de uroporfirinógeno descarboxilasa o medicación hepatotóxica concomitante.

Se debe realizar una evaluación clínica inmediata y medir las pruebas de función hepática en pacientes que presenten síntomas que puedan indicar una lesión hepática. En pacientes con anomalías significativas de la función hepática (ver sección 4.8), el médico debe evaluar los beneficios/riesgos de continuar 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 parecen ser especialmente sensibles a los efectos de los derivados de 4-aminoquinolina. Por tanto, hidroxiclороquina debe utilizarse con precaución en ellos.

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

#### Uso concomitante contraindicado:

- Arteméter/lumefantrina: el uso simultáneo con hidroxiclороquina debe evitarse.
- Mefloquina: el uso simultáneo con hidroxiclороquina puede incrementar el riesgo de convulsiones y prolongación del intervalo QTc. Mefloquina puede incrementar la concentración sérica de los derivados de 4-aminoquinolina. Si el uso simultáneo no pudiera evitarse, se recomienda retrasar la administración de mefloquina al menos 12 horas después de la última dosis de hidroxiclороquina.
- Natalizumab: hidroxiclороquina puede incrementar la toxicidad de natalizumab, en particular el riesgo de infección.
- Vacunas de virus vivos atenuados: hidroxiclороquina puede disminuir la respuesta inmunológica e incrementar el riesgo de infección por los virus vacunales. Por tanto, se recomienda evitar la vacunación con vacunas de virus vivos hasta al menos 3 meses después de la finalización del tratamiento con hidroxiclороquina.
- Pimecrolimús y tacrolimús (tópico): pueden potenciar los efectos adversos de hidroxiclороquina.
- Moxifloxacino: el uso simultáneo puede incrementar el riesgo de arritmia ventricular.
- Agalsidasa alfa y beta: se debe evitar el uso simultáneo ya que hidroxiclороquina inhibe la actividad intracelular de alfa-galactosidasa alfa y beta.

#### Uso concomitante con ajuste posológico:

- El caolín y los antiácidos pueden reducir la absorción de hidroxiclороquina por lo que su administración debe hacerse con un intervalo de al menos 4 horas.
- Insulina y otros antidiabéticos: puede ser necesaria una reducción en sus dosis ya que se puede potenciar su efecto hipoglucemiante.
- Antihelmínticos: hidroxiclороquina puede disminuir la concentración sérica de los antihelmínticos.
- Antipsicóticos (fenotiazinas): hidroxiclороquina puede incrementar la concentración sérica de fenotiazinas.
- Glucósidos cardiotónicos (p.ej. digoxina): hidroxiclороquina puede incrementar la concentración sérica de digoxina, por lo que se recomienda monitorización de sus niveles séricos.
- Beta-bloqueantes: hidroxiclороquina puede disminuir el metabolismo de algunos beta-bloqueantes, con la excepción entre otros, de atenolol.

### Uso concomitante con precaución (monitorización de respuesta al tratamiento y posibles reacciones adversas):

- Dapsona: el uso simultáneo puede incrementar el riesgo de reacciones hemolíticas. Se debe monitorizar estrechamente cualquier signo o síntoma de hemólisis, especialmente en pacientes con deficiencia de Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa (G6PD), metahemoglobina reductasa o con hemoglobina M.
- Vacunas (inactivadas): la acción inmunosupresora de hidroxiclороquina puede disminuir su eficacia terapéutica.
- Equinácea: puede disminuir la acción inmunosupresora de hidroxiclороquina y, por tanto, su eficacia.
- Trastuzumab: el uso simultáneo puede incrementar el riesgo de neutropenia.

### Interacciones descritas para cloroquina que podrían darse con hidroxiclороquina:

- Antibióticos aminoglucósidos: el uso simultáneo puede incrementar el riesgo de bloqueo neuromuscular.
- Cimetidina: inhibe el metabolismo de hidroxiclороquina y puede producirse un aumento de concentración sérica.
- Neostigmina y piridostigmina: hidroxiclороquina puede antagonizar el efecto de neostigmina y piridostigmina.
- Tacrolímús sistémico: hidroxiclороquina puede potenciar el efecto de prolongación del intervalo QTc.

### Interacciones menos estudiadas:

Existe posibilidad de interacción con fenilbutazona, fármacos con tendencia a provocar dermatitis, fármacos hepatotóxicos, fármacos que pueden provocar lesión ocular y bupropion.

Leflunomida: no se ha estudiado el empleo de leflunomida con hidroxiclороquina. Se desconoce el riesgo asociado con una terapia de combinación, sobre todo a largo plazo.

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

### Embarazo

Los datos de un estudio de cohortes de base poblacional que incluyó 2.045 embarazos expuestos a hidroxiclороquina sugieren un pequeño aumento en el riesgo relativo (RR) de malformaciones congénitas asociado a la exposición a hidroxiclороquina en el primer trimestre (n=112 eventos). Para una dosis diaria  $\geq$  400 mg el RR fue 1,33 (IC 95%, 1,08-1,65). Para una dosis diaria  $<$  400 mg el RR fue 0,95 (IC 95%, 0,60 – 1,50).

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Estudios en animales realizados con cloroquina, sustancia estructuralmente relacionada, han mostrado toxicidad para la reproducción con una alta exposición materna (ver sección 5.3).

En humanos, la hidroxiclороquina atraviesa la placenta y las concentraciones en la sangre del feto son similares a las concentraciones en la sangre materna. Se acumula en los tejidos con melanina del feto donde permanece por periodos prolongados. Como medida de precaución, es preferible evitar su uso durante el embarazo. Sin embargo, durante el ataque agudo de malaria el balance beneficio-riesgo derivado de su uso puede ser favorable (dado que la malaria es más grave durante el embarazo). Así mismo, en pacientes con lupus eritematoso la retirada de hidroxiclороquina antes o durante el embarazo se ha asociado con un incremento en la actividad de la enfermedad. Si el tratamiento con hidroxiclороquina es necesario durante el embarazo, debe utilizarse la dosis eficaz más baja.

El sulfato de hidroxiclороquina debe evitarse durante el embarazo, excepto cuando, a juicio del médico, los beneficios potenciales individuales superen los peligros potenciales. En caso de tratamiento prolongado



durante el embarazo debe tenerse en cuenta el perfil de seguridad de hidroxiclороquina, en particular los efectos secundarios oftalmológicos, para el seguimiento del niño.

### Lactancia

Hidroxiclороquina se excreta en leche materna (rango 0,0005 – 2% de la dosis materna diaria).

Hidroxiclороquina no debe utilizarse durante la lactancia a menos que su médico considere que los beneficios superan los riesgos.

### Fertilidad

No se han registrado casos de efectos adversos de hidroxiclороquina sobre la fertilidad.

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

Algunos de los trastornos oculares y/o del sistema nervioso (ver secciones 4.4 y 4.8) pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se deberá advertir al paciente que tenga precaución antes de conducir y utilizar máquinas.

## **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentes (1-10% pacientes) son los trastornos gastrointestinales que desaparecen al interrumpir el tratamiento. Pueden reducirse disminuyendo la dosis al inicio del tratamiento e incrementándola paulatinamente.

Los trastornos oculares, tales como disminución de la agudeza visual, fotofobia, etc. son frecuentes y excepto cuando se deben a retinopatía suelen ser reversibles al interrumpir el tratamiento. La retinopatía es rara pero es una reacción adversa grave ya que puede causar ceguera (ver sección 4.4).

Las reacciones se clasifican por frecuencia y Clasificación por Órganos y Sistemas (COS). Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo al siguiente criterio: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ) y Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Raras:	Pancitopenia
Frecuencia no conocida:	Anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, hemólisis (en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) y agranulocitosis

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

Frecuentes:	Apetito disminuido
Frecuencia no conocida:	Hipoglucemia (ver sección 4.4).

### **Trastornos psiquiátricos**

Poco frecuentes:	Trastorno emocional, nerviosismo, trastorno psicótico
Frecuencia no conocida:	Pesadillas, comportamiento suicida, psicosis, depresión, alucinaciones, ansiedad, agitación, confusión, delirios, manía y trastornos del sueño.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Convulsión, nistagmus
Frecuencia no conocida:	Ataxia

### **Trastornos oculares**

Frecuentes:	Alteraciones en la córnea que incluyen edema y opacidad, con o sin síntomas (visión borrosa, halo visual o fotofobia), alteración de la acomodación visual con síntomas de visión borrosa, agudeza visual disminuida
Raras:	Retinopatía como maculopatía, escotoma, ceguera para los colores, pigmentación anormal, pigmentación leve, alteraciones en el fundus como palidez del disco óptico y atrofia, atenuación de las arteriolas de la retina, alteraciones de la pigmentación granular fina en la retina de la periferia y patrón coroide
Frecuencia no conocida:	Oftalmoplejia (parálisis de la musculatura extraocular)

### **Trastornos del oído y del laberinto**

Poco frecuentes:	Sordera, acúfenos y vértigo
------------------	-----------------------------

### **Trastornos cardíacos**

Raras:	Cardiomiopatía
--------	----------------

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuencia no conocida:	Broncoespasmo e insuficiencia respiratoria (relacionado con miopatía)
-------------------------	---

### **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes:	Náuseas, diarrea, dolor abdominal y vómitos
-------------	---

### **Trastornos hepatobiliares**

Muy raras:	Función hepática anormal e insuficiencia hepática
Frecuencia no conocida:	Lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) que incluye lesión hepatocelular, daño hepático colestático, hepatitis aguda, lesión hepatocelular-colestásica mixta e insuficiencia hepática fulminante

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

Poco frecuentes:	Erupción, dermatitis exfoliativa, eritema anular, erupción morbiliforme, queratosis liquenoide, erupción maculopapular, púrpura, alopecia, trastorno de la pigmentación (piel y mucosas), prurito, cambios de color del pelo (encanecimiento), reacción de fotosensibilidad
Muy raras:	Psoriasis
Frecuencia no conocida:	Urticaria, 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 hidroxiclороquina puede precipitar los ataques de psoriasis. Puede asociarse a fiebre e hiperleucocitosis. El resultado suele ser favorable tras la retirada de la hidroxiclороquina.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Poco frecuentes:	Miopatía (del músculo esquelético)
Raras:	Neuromiopatía de músculos proximales con hiporreflexia y posible alteración sensorial asociada

### **Trastornos congénitos, familiares y genéticos**



Frecuencia no conocida: Porfiria

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración**

Frecuencia no conocida: Irritabilidad y fatiga

### **Exploraciones complementarias**

Frecuentes: Peso disminuido

Frecuencia no conocida: Reflejo macular anormal (pérdida del reflejo foveal)

### 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](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9 Sobredosis**

Los síntomas y signos de sobredosis pueden aparecer a los treinta minutos de la ingestión de hidroxiclороquina y consisten en cefalea, somnolencia, alteraciones visuales, colapso cardiovascular y convulsiones seguidas por paro cardiorrespiratorio. Asimismo se pueden producir trastornos electrolíticos como hipopotasemia que requieren corrección.

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

El paciente que sobrevive a la fase aguda y se encuentra asintomático debe permanecer en observación como mínimo 6 horas. Deberán administrarse líquidos y cloruro amónico durante varios días para acidificar la orina y promover la eliminación urinaria (ver sección 5.2). Sin embargo debe tenerse especial precaución en pacientes con función renal alterada y/o acidosis metabólica.

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

Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal son útiles para eliminar la hidroxiclороquina.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Hidroxiclороquina es una 4-aminoquinolina similar a la cloroquina. Posee acción antimalárica y acción inmunosupresora (lupus eritematoso y artritis reumatoide).

### Mecanismo de acción (antipalúdico)

Hidroxiclороquina interfiere con la función de las vacuolas digestivas de los parásitos sensibles al incrementar el pH e interferir con la degradación lisosomal de la hemoglobina.

En las infecciones por *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* existen formas exo-eritrocíticas acantonadas en el hígado (hipnozoítos) que se liberan tras un periodo de latencia variable y producen recurrencias de la enfermedad. Estas formas plasmodiales no tienen vacuolas digestivas y no utilizan la hemoglobina, por lo que no se ven afectadas por hidroxiclороquina (ver sección 4.4).

### Mecanismo de resistencia

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies por lo que es preciso tener información actualizada sobre la prevalencia de resistencias.

La elevada prevalencia de resistencia a cloroquina hace que no sea recomendable el uso de hidroxiclороquina para la profilaxis y tratamiento de la malaria causada por *Plasmodium falciparum*.

La resistencia a cloroquina e hidroxiclороquina está relacionada con mutaciones en el gen que codifica la proteína transportadora *falciparum* resistente a cloroquina (PfCRT), presente en las vacuolas digestivas del parásito, como consecuencia hidroxiclороquina no se acumula. Otro posible mecanismo de resistencia es la presencia del gen PfMDR responsable de multiresistencia en *Plasmodium falciparum*.

Las formas exo-eritrocíticas de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* no son sensibles a hidroxiclороquina por tanto se recomienda la profilaxis y tratamiento con fosfato de primaquina.

#### Mecanismo de acción (inmunosupresor):

Hidroxiclороquina inhibe la quimiotaxis de eosinófilos, la migración de neutrófilos, y disminuye las reacciones antígeno-anticuerpo dependiente del complemento.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Tras administración oral hidroxiclороquina se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal.

#### Distribución

Se distribuye ampliamente por los tejidos con un gran volumen de distribución aparente (580 – 815 l/Kg). Se acumula preferentemente en tejidos que contienen melanina y en tejidos no adiposos por este motivo se recomienda calcular la dosis diaria a administrar utilizando el peso corporal ideal. Cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

#### Biotransformación

Sufre metabolismo hepático que da lugar a dos metabolitos de primer paso, desetilhidroxiclороquina y desetilclороquina

#### Eliminación

Posee una semivida de eliminación prolongada (32-50 días) debido a que se acumula en tejidos (especialmente en los que contienen melanina) y puede tardar meses e incluso años en eliminarse tras la interrupción del tratamiento.

La mayor parte de la dosis (hasta un 60%) se elimina por la orina, un 23-25% de forma inalterada. La eliminación urinaria podría incrementarse si se acidifica la orina. También se elimina a través de la bilis.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La toxicidad aguda comparativa muestra que hidroxiclороquina presenta un 40% de la toxicidad de cloroquina.

Los estudios con cloroquina, llevados a cabo en ratones gestantes, indican que atraviesa la barrera placentaria, se acumula en las estructuras de melanina del feto (por ejemplo, los ojos) y se retiene durante 5 meses después de eliminarse del resto del cuerpo.

En los estudios de administración repetida no hubo evidencia de efectos nocivos para la descendencia o alteraciones de la fertilidad.

Los estudios estándar no mostraron ningún potencial mutagénico o carcinogénico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo:

- Celulosa microcristalina (E 460i).
- Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato.
- Crospovidona.
- Estearato de magnesio (E 470b).

#### Recubrimiento:

- Opadry Y-1-7000 White, cuyos componentes son: hipromelosa (E 464), macrogol, y dióxido de titanio (E 171).

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blíster OPA/Alu/PVC-Alu.

Envase de 30 comprimidos recubiertos

### **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 a la normativa local.

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

PRODUCTS AND TECHNOLOGY, S.L.

C/ Industria, 29

Polígono Industrial Comte de Sert

08755 – Castellbisbal

Barcelona-España

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

89458

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

Marzo 2024

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

Marzo 2024