

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Duplaxil 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Duplaxil está indicado en adultos para:

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

Duplaxil está indicado en adolescentes (a partir de 12 años de edad) y niños de 9 a 11 años (≥ 31 kg) para:

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las recomendaciones de dosis hacen referencia al sulfato de hidroxiclороquina y no a la hidroxiclороquina base. La dosis se debe administrar en función del peso corporal. En personas con sobrepeso, la dosis no se debe basar en el peso real, sino en el peso ideal. Si se basa en el peso real, la dosis podría suponer una sobredosis en personas con sobrepeso.

Insuficiencia renal o hepática

La dosis podría ajustarse durante el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Profilaxis de la malaria en adultos

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

Adultos: 400 mg (1 comprimido) una vez a la semana.

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

Tratamiento de la malaria no complicada en adultos

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

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

Tratamiento de la artritis reumatoide

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

Lupus eritematoso discoide

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

Dosis de mantenimiento:

Peso mg/día de hidroxiclороquina

32-49 kg 200 mg

50-64 kg 200 mg un día, el día siguiente 400 mg, después 200 mg el día siguiente, etc.

≥ 65 kg 400 mg

Lupus eritematoso sistémico

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

Dosis de mantenimiento:

Peso mg/día de hidroxiclороquina

32-49 kg 200 mg

50-64 kg 200 mg un día, el día siguiente 400 mg, después 200 mg el día siguiente, etc.

≥ 65 kg 400 mg

Población pediátrica

Debe utilizarse la dosis mínima efectiva y no debe exceder la dosis máxima para adultos, independientemente del peso corporal. La hidroxiclороquina está contraindicada en niños < 9 años (< 31 kg) (ver sección 4.3).

Profilaxis de la malaria:

Adolescentes (a partir de 12 años de edad) y niños ≥ 9 años (≥ 31 kg):

Se Debe administrar una dosis de 6,5 mg/kg/día, basándose en el peso corporal ideal, el mismo día de la semana cada semana. La profilaxis se debe iniciar dos semanas antes de la exposición y continuar durante al menos las 4 semanas siguientes a abandonar la zona de malaria.

El comprimido de 400 mg no es adecuado para niños < 9 años con un peso corporal ideal de menos de 31 kg.

En zonas endémicas de *Plasmodium ovale* y/o *Plasmodium vivax* es aconsejable la profilaxis concomitante con fosfato de primaquina durante las dos últimas semanas o inmediatamente después de finalizar la profilaxis con hidroxiclороquina (ver sección 4.4).

Tratamiento de la malaria no complicada:

Adolescentes (a partir de 12 años de edad) y niños ≥ 9 años (≥ 31 kg):

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

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

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

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

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

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

Lupus eritematoso discoide y lupus eritematoso sistémico:

Niños con más de 9 años de edad (≥ 31 kg): Una dosis de 5-6,5 mg/kg/día o 400 mg/día (lo que sea menor).

En general, debe utilizarse la dosis efectiva menor para el mantenimiento con el objetivo de reducir al mínimo la toxicidad.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película deberían tomarse sin masticar, con alimentos o con un vaso de leche. Los niños ≥ 9 años de edad (≥ 31 kg) no deben recibir tratamiento con hidroxiclороquina durante más de 6 meses.

Se Debe evitar el uso a largo plazo en niños para la profilaxis de la malaria.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Psoriasis
- Retinopatía, maculopatía
- Alteraciones en el campo visual, independientemente de su origen
- Alteración neurogénica de la audición
- Hipersensibilidad a compuestos con 4-aminoquinolinas
- Miastenia gravis
- Enfermedades del sistema hematopoyético
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (anemia hemolítica, favismo)

La hidroxiclороquina está contraindicada en niños menores de 9 años (<31 kg).

La hidroxiclороquina está contraindicada en el embarazo (a excepción de la indicación de malaria, ver secciones 4.4 y 4.6).

La hidroxiclороquina está contraindicada durante la lactancia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hidroxiclороquina se debe administrar con precaución en pacientes:

- con condiciones gastrointestinales graves;
- con condiciones neurológicas;
- con condiciones hematológicas;
- con hipersensibilidad a la quinina;

- con trastornos de la conducción cardíaca;
- con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa;
- con porfiria;
- con epilepsia;
- con el uso concomitante de fármacos potencialmente nefrotóxicos o hepatotóxicos;
- con psoriasis preexistente;
- durante el embarazo (Indicación malaria).

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

Hipoglucemia

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

Trastornos oculares

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

Los niños siempre deben ser examinados por un oftalmólogo.

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

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

- Si se excede de dosis superiores a 6,5 mg/kg peso del peso corporal ideal (masa corporal magra). El peso corporal absoluto utilizado como dosis de guía, puede producir sobredosis en personas obesas (ver sección 4.2).
- Insuficiencia renal;
- Dosis acumuladas de más de 200 g;
- Personas de edad avanzada;
- Pacientes con problemas de visión.

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

El riesgo de patología retiniana con 4-aminoquinolinas parece estar relacionado con la dosis y aumenta, probablemente, cuando se exceden las dosis recomendadas. El riesgo de lesión de retina es pequeño en dosis diarias de hasta 6,5 mg/kg peso corporal. Exceder la dosis diaria recomendada aumenta significativamente el riesgo de toxicidad retiniana. En caso de retinopatía, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con este medicamento.

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

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

Trastornos de la sangre

Antes de iniciar un tratamiento prolongado y durante el tratamiento, se deberá realizar un examen hematológico regular de seguimiento de cada dos meses; el intervalo de tiempo se determinará de acuerdo con las visitas de seguimiento del paciente. Si se observa alguna anomalía, el tratamiento se debe interrumpir.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Todos los pacientes sometidos a un tratamiento prolongado se deben someter a exámenes periódicos de la función musculoesquelética y de los reflejos tendinosos. En caso de aparición de miopatía, el fármaco se debe suspender.

Trastornos cardíacos

Se han notificado casos de cardiomiopatía, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con hidroxiclороquina (ver secciones 4.8 y 4.9). Es recomendable la monitorización de los signos y síntomas de una cardiomiopatía y se debe interrumpir el tratamiento con hidroxiclороquina si se desarrolla una cardiomiopatía. Se debe considerar toxicidad crónica en el caso de diagnóstico de los trastornos de la conducción (bloqueo de rama, bloqueo AV) e hipertrofia biventricular (ver sección 4.8).

Trastornos del sistema nervioso

Los pacientes con epilepsia deben ser controlados de forma regular.

En casos muy raros, se han notificado comportamientos suicidas en pacientes tratados con hidroxiclороquina. Durante el tratamiento con hidroxiclороquina, pueden ocurrir trastornos extrapiramidales (ver sección 4.8).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Proteger de la luz directa del sol.

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

Insuficiencia renal y hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal, así como los que tomen medicamentos que afectan a estos órganos, pueden necesitar una reducción de la dosis del fármaco.

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

No existe información específica sobre la comparación del uso de la hidroxiclороquina entre pacientes de edad avanzada y otros grupos de edad.

Malaria

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

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

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

Artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico

La hidroxicloroquina tiene un efecto acumulativo y podría necesitar algunas semanas para que se produzca el efecto terapéutico en el tratamiento de la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico.

Por lo tanto, los efectos secundarios pueden aparecer rápidamente.

La eficacia del tratamiento puede ser evaluada entre la semana 4 y 12.

Si no hay mejoría después de 6 meses, debe interrumpirse el tratamiento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

- Digoxina: la administración concomitante de hidroxicloroquina y digoxina puede provocar un aumento de los niveles de digoxina; los niveles plasmáticos de digoxina se deben controlar rigurosamente en los pacientes que reciban tratamiento concomitante.
- Terapia hipoglucemiante: hidroxicloroquina puede incrementar el efecto de la terapia hipoglucemiante, y puede ser necesaria una reducción de la dosis de insulina o de fármacos antidiabéticos.
- Halofantrina: potencia el efecto de prolongación del intervalo QTc y no se debe administrar con otros medicamentos cuyo potencial induce a arritmias cardíacas, incluyendo probablemente la hidroxicloroquina. También puede haber un mayor riesgo de inducir arritmias ventriculares si hidroxicloroquina se utiliza con otros fármacos arritmogénicos, tales como amiodarona y moxifloxacina.
- Ciclosporina: Se han notificado informes aislados de aumento de los niveles plasmáticos de ciclosporina con la administración concomitante de ciclosporina, hidroxicloroquina o cloroquina.
- Umbral convulsivo: Hidroxicloroquina puede disminuir el umbral convulsivo. La administración concomitante de hidroxicloroquina y otros fármacos que reducen el umbral convulsivo (por ejemplo, mefloquina) puede aumentar el riesgo de convulsiones.
- Anticonvulsivos: La eficacia de ciertos anticonvulsivos puede disminuir por la administración concomitante de hidroxicloroquina.
- Praziquantel: Un estudio de interacción de dosis única informó que la cloroquina reduce la biodisponibilidad de praziquantel. No se sabe si la administración simultánea de hidroxicloroquina y praziquantel tiene un efecto similar. Por extrapolación, se espera un efecto similar para la hidroxicloroquina, debido a la similitud en la estructura entre hidroxicloroquinas y cloroquinas y parámetros farmacocinéticos similares.
- Agalsidasa: Existe un riesgo teórico de inhibición de la actividad α -galactosidasa intra-celular cuando hidroxicloroquina se administra de forma concomitante con agalsidasa.
- Productos terapéuticos básicos: Debido a que el aumento de los efectos secundarios son posibles, se debe evitar la administración de los llamados productos terapéuticos básicos durante el tratamiento con hidroxicloroquina.
- Fenilbutazona: La probabilidad de dermatitis exfoliativa aumenta si se utiliza fenilbutazona durante el tratamiento con hidroxicloroquina.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El uso de este fármaco se debe evitar durante el embarazo, excepto para la profilaxis o el tratamiento de la malaria en los casos en que, en opinión del médico, los beneficios justifiquen los riesgos. Se ha demostrado que las 4-aminoquinolinas, a dosis terapéuticas, se han asociado a lesiones del sistema nervioso central (SNC), incluyendo ototoxicidad (toxicidad auditiva y vestibular, sordera congénita), hemorragias retinianas y pigmentación anómala de la retina.

Hidroxiclороquina atraviesa la barrera placentaria.

Los estudios realizados en animales con madres altamente expuestas a cloroquina, han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se debe descartar la posibilidad de embarazo antes de iniciar el tratamiento con hidroxiclороquina para la artritis reumatoide o el lupus eritematoso. Hidroxiclороquina está contraindicada durante el embarazo.

Profilaxis y tratamiento de la malaria:

La hidroxiclороquina se puede usar para la profilaxis y el tratamiento de la malaria durante todas las etapas del embarazo, ya que la malaria en sí puede causar daños al feto.

Anticoncepción

Se debe evitar estrictamente un embarazo durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores al término del tratamiento.

Lactancia

Hidroxiclороquina no se debe utilizar durante la lactancia. Hidroxiclороquina se excreta en leche materna en cantidades muy pequeñas (2% – 4% de la dosis materna diaria). Los recién nacidos son especialmente sensibles a los efectos de 4-aminoquinolinas.

Profilaxis y tratamiento de la malaria:

Los beneficios de la lactancia materna deben sopesarse frente a los riesgos potenciales para el niño. La cantidad en la leche humana es insuficiente para proteger al niño contra la malaria, cuando se utiliza como profilaxis.

Artritis reumatoide, lupus eritematoso:

Debido a la larga vida media y la alta dosis diaria de hidroxiclороquina, debe esperarse una acumulación.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas están clasificadas en frecuencias que se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

La mayoría de los efectos secundarios observados son dosis-dependientes. Se presentan principalmente en las concentraciones plasmáticas superiores a 250 $\mu\text{g/l}$.

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

Los efectos secundarios son generalmente reversibles, pero se han observado efectos secundarios irreversibles (por ejemplo, sordera, defectos del campo visual).

Los pacientes con psoriasis parecen tener un mayor riesgo de reacciones graves de la piel.

Se monitorizaron los siguientes efectos secundarios:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

- | | |
|------------------------|--|
| Frecuencia no conocida | - Urticaria, angioedema, broncoespasmo |
|------------------------|--|

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- | | |
|------------------------|--|
| Frecuentes | - Anorexia |
| Frecuencia no conocida | - Hipoglucemia |
| | - Hidroxicloroquina puede exacerbar la porfiria. |

Trastornos psiquiátricos

- | | |
|------------------------|---|
| Frecuentes | - Inestabilidad afectiva |
| Poco frecuentes | - Nerviosismo, insomnio o somnolencia, confusión o parestesia |
| Frecuencia no conocida | - Psicosis |
| | - Conducta suicida |

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos oculares

- | | |
|------------|--|
| Frecuentes | - Visión borrosa debido a problemas de ubicación, dependiente de la dosis y reversible |
|------------|--|

- Poco frecuentes
- Retinopatía con aumento de la pigmentación en el centro de la mácula y defectos visuales (en su fase inicial, la retinopatía suele ser reversible tras la interrupción inmediata del tratamiento. Si se permite que los cambios en la retina progresen, existe un riesgo de progresión incluso después de la interrupción del tratamiento). Los pacientes con cambios en la retina podrían no presentar síntomas al principio o tener escotoma parcial o debilitamiento del campo visual, así como alteración de la visión en color. El tipo de debilitamiento del campo visual puede ser de tipo de anillo paracentral o pericentral, estos síntomas pueden ser temporales.
- Frecuencia no conocida
- Cambios en la córnea como opacidad y edema corneal; pueden ser asintomáticos o causar efectos secundarios visuales como campo de visión deficiente, visión borrosa o fotofobia. Estos síntomas pueden ser temporales o reversibles después de la suspensión del tratamiento con hidroxiclороquina. En particular, durante el tratamiento a largo plazo puede producirse una retinopatía irreversible con alteración de la visión en color como síntoma de una fase temprana y, posteriormente, pigmentación, escotoma, escotoma de parpadeo y pérdida de la visión. La incidencia de la retinopatía causada por hidroxiclороquina depende de la dosis diaria. Solo se ha observado una pequeña cantidad de cambios en la retina con el cumplimiento estricto de la dosis diaria (6,5 mg/kg de peso corporal o menos durante el tratamiento a largo plazo y con una función renal normal).
 - Se han notificado casos de maculopatía y degeneración macular y pueden ser irreversibles.

Trastornos del oído y del laberinto

- Poco frecuentes
- Vértigo
 - Acúfenos
- Frecuencia no conocida
- Pérdida de la capacidad auditiva

Trastornos cardíacos

- Raros
- Miocardiopatía, que podría provocar insuficiencia cardíaca (ver sección 4.4), en parte con consecuencias mortales. Durante el tratamiento con hidroxiclороquina pueden producirse cambios en el ECG (como depresión de los picos T en el ECG).
 - Se debe sospechar una intoxicación crónica si surgen trastornos de conducción (bloqueo de rama del haz/bloqueo AV) o hipertrofia biventricular. Se han observado problemas cardiovasculares (como presión arterial baja) durante el tratamiento con fosfato de cloroquina y no se pudieron excluir para hidroxiclороquina debido a la relación estructural entre ambas sustancias.

Trastornos gastrointestinales

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

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

Trastornos hepatobiliares

- | | |
|------------------------|--|
| Poco frecuentes | - Prueba anormal de función hepática |
| | - Desencadenamiento o aumento del deterioro de la función hepática (cambio en los niveles de enzimas hepáticas y de bilirrubina) |
| Frecuencia no conocida | - Insuficiencia hepática fulminante |

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- | | |
|-----------------|---|
| Frecuentes | - Erupción cutánea |
| | - Prurito (se observa en aproximadamente el 40 % de los pacientes con lupus eritematoso) |
| Poco frecuentes | - Alopecia |
| | - Cambios de pigmentación en la piel y las membranas mucosas (decoloración oscura de la piel expuesta a la luz) |
| | - Decoloración del color del cabello |

Estos síntomas remitirán poco después de la suspensión del tratamiento.

- | | |
|------------------------|---|
| Raros | - Angioedema |
| | - Erupción ampollosa |
| | - Urticaria |
| Muy raros | - Síndrome de Stevens-Johnson |
| | - Dermatitis exfoliativa |
| | - Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) |
| | - Necrólisis epidérmica tóxica |
| | - Eritema multiforme |
| | - Fotosensibilidad |
| | - Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) (se debe distinguir de la psoriasis) que se puede asociar a fiebre y leucocitosis; tras la interrupción del tratamiento, el progreso generalmente es favorable. En raras ocasiones se puede producir una exacerbación de la porfiria cutánea tarda con porfirinuria o una exacerbación de la psoriasis. |
| Frecuencia no conocida | - Desencadenamiento de la erupción de la psoriasis |

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Trastornos renales y urinarios

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Dosis tóxica

Adultos: Más de 20 mg de cloroquina/kg peso corporal

Niños: Más de 10 mg de cloroquina/kg peso corporal

Una sobredosis con 4-aminoquinolinas es peligroso especialmente para los niños. 1-2 g pueden causar la muerte.

Síntomas

Una sobredosis puede producir colapso respiratorio y circulatorio. Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, trastornos visuales, colapso cardiovascular, convulsiones, hipopotasemia, trastornos del ritmo y de la conducción, incluyendo la prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular seguida por respiración súbita e insuficiencia cardíaca que puede ser mortal. Es necesario un tratamiento médico inmediato ya que estos síntomas pueden ocurrir rápidamente después de la sobredosis.

Tratamiento

No se conoce un antídoto específico.

El tratamiento es sintomático, debe realizarse inmediatamente evacuación estomacal por emesis o por lavado gástrico. El carbón activado puede inhibir la continuación de la absorción si se introduce en el estómago a través de la intubación, después del enjuague gástrico y, preferiblemente, dentro de los 30 minutos posteriores a la ingestión de hidroxicloroquina.

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

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

La hemodiálisis no es útil para eliminar la hidroxicloroquina. Posiblemente se pueden producir trastornos electrolíticos como hipopotasemia que requieren corrección.

Después del alivio de la fase aguda y el paciente esté libre de síntomas, es necesario un estrecho control del paciente como mínimo de 6 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipalúdicos, aminoquinolinas, hidroxicloroquina, código ATC: P01BA02.

Mecanismo de acción

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

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

La hidroxiclороquina no es efectiva contra las cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina. Para evitar recaídas, y debido a la actividad contra las formas hepáticas preeritrocíticas (hipnozoitos), se debe añadir fosfato de primaquina a la hidroxiclороquina para la profilaxis terminal y el tratamiento de las infecciones por *Plasmodium ovale* y/o *Plasmodium vivax* (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y Eliminación

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Excipientes, núcleo:

Fosfato cálcico dibásico anhidro

Almidón de maíz

Povidona

Estearato de magnesio

Excipientes, recubrimiento:

Opadry II

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Gebro Pharma, S.A.

Avenida Tibidao, 29

08022 Bracelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2019

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/>).