



## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### HIDROXICLOROQUINA SULFATO COMPRIMIDOS 400 mg

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO. REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
26 AGO 2009	
Nº Ref.	5699/09
Nº Reglato:	A732/09
Firma Profesional:	

#### COMPOSICION:

Cada comprimido contiene:

Hidroxicloroquina sulfato 400 mg

Excipientes : fosfato dibásico de calcio dihidrato, crospovidona, almidón de maíz, lauril sulfato de sodio, colorante FD y C amarillo N°6 laca aluminica, estearato de magnesio.

#### FARMACOLOGIA:

La hidroxicloroquina posee acciones antimaláricas y también ejerce un efecto benéfico en el lupus eritematoso y artritis reumatoidea.

Los derivados de la 4-aminoquinolina, incluyendo la hidroxicloroquina, poseen actividad antiinflamatoria, sin embargo, el mecanismo del fármaco en el tratamiento de la artritis reumatoidea y lupus eritematoso no ha sido determinado, sin embargo, se piensa que la Hidroxicloroquina actúa como un inmunosupresor leve, inhibiendo la producción del factor reumatoideo y reactantes de fase aguda. También se acumula en los glóbulos blancos, estabilizando las membranas lisosomales e inhibiendo la actividad de muchas enzimas, incluyendo la colagenasa y las proteasas que causan la ruptura del cartílago.

Se ha reportado que los derivados de la 4-aminoquinolina antagonizan la histamina in vitro, tienen efectos antiserotonina e inhiben los efectos de las prostaglandinas en las células de los mamíferos, presumiblemente por inhibición de la conversión de ácido araquidónico a prostaglandina F<sub>2</sub>.

Además, la hidroxicloroquina actúa como un amebicida tisular, sin embargo, el mecanismo preciso de la actividad amebicida del fármaco es desconocido.

#### FARMACOCINETICA:

La velocidad de absorción es variable; el tiempo de vida media de absorción es de 3,6 horas (rango de 1,9 a 5,5 horas). La biodisponibilidad es de aproximadamente 74%.

Se distribuye ampliamente en los tejidos corporales tales como ojos, riñones, hígado y pulmones donde la retención es prolongada.

Las concentraciones son de 2 a 5 veces mayores en los eritrocitos que en el plasma. Se alcanzan concentraciones muy bajas en la pared intestinal. Cruza la placenta. La unión proteica es de aproximadamente 45%.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL



La biotransformación es hepática parcialmente, se metaboliza produciendo metabolitos activos. El tiempo de vida media de eliminación terminal en sangre es de aproximadamente 50 días y en el plasma es de aproximadamente 32 días.

La eliminación es por vía renal; el 23 a 25 % se excreta sin cambios en la orina. Se excreta muy lentamente; puede persistir en la orina por meses o años después de suspender la medicación. También se excreta en la bilis. La hemodiálisis no retira cantidades apreciables de Hidroxicloroquina de la sangre.

## INDICACIONES:

Tratamiento de manifestaciones articulares y dermatológicas del tejido conectivo como: Lupus eritematoso sistémico, Lupus eritematoso discoide, Artritis reumatoidea, Artritis juvenil crónica en pacientes que no han respondido a otras terapias reumatoideas, condiciones dermatológicas causadas o agravadas por la luz solar, amebiasis extraintestinal.

## POSOLOGIA:

**Vía de administración:** Oral

### **Dosis usual en Adultos y Adolescentes:**

Artritis reumatoidea, la dosis inicial en adultos es de 400 mg a 600 mg (~~= 310 mg a 465 mg de base~~) una vez al día. Mas adelante los efectos secundarios temporales pueden requerir la reducción de la dosis inicial (por lo general cinco a diez días). Cuando se obtiene una buena respuesta a la dosis de mantención (por lo general, en cuatro a doce semanas), la dosis se reduce en un 50 por ciento y se continua con una dosis de mantención de 200 mg a 400 mg (~~= 155 mg a 310 mg de base~~) al día.

Lupus eritematoso, en adultos la dosis inicial es de 400 mg (~~= 310 mg de base~~) una vez o dos veces al día. Esto puede continuar durante varias semanas o meses, dependiendo de la respuesta del paciente, la cual puede ser reducida a un rango de 200 mg a 400 mg (~~= 155 mg a 310 mg de base~~) en terapias de tratamiento prolongado.

Amebiasis extraintestinal, 800 mg diarios por 2 días, luego 400 mg por día durante 2 ó 3 semanas. Normalmente se indica una terapia concomitante con un amebicida intestinal.

Enfermedades de fotosensibilidad, el tratamiento debe restringirse a los períodos de máxima exposición a la luz. En adultos, puede ser suficiente 400 mg por día.

### **Importante**

- Cada dosis debe tomarse con una comida o un vaso con leche, para minimizar la posibilidad de irritación gastrointestinal.
- **Las dosis se refieren al sulfato de Hidroxicloroquina, no a su equivalente en base.**
- La dosis recomendada no debe ser excedida.
- Para evitar la dosificación excesiva en pacientes obesos, es necesario calcular la dosificación sobre la base del peso del cuerpo magro.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**



### CONTRAINDICACIONES:

- Está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a medicamentos del tipo 4-aminoquinolina, como Hidroxicloroquina o Cloroquina o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- **Maculopatía pre-existente.**
- **Tratamiento en niños menores de 6 años.**

### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- **Embarazo:** La hidroxicloroquina atraviesa la placenta. No se recomienda su empleo durante el embarazo excepto en la supresión o tratamiento de la malaria o amebiasis hepática, ya que la malaria tiene un potencial mayor de peligro para la madre y el feto que la administración profiláctica de Hidroxicloroquina. A dosis profilácticas 1 vez por semana no ha mostrado causar efectos adversos en el feto. Sin embargo, debe considerarse el riesgo/beneficio de su empleo ya que las 4-aminoquinolonas, cuando se administran en dosis terapéuticas han causado daño al sistema nervioso central (SNC), incluyendo ototoxicidad (auditiva y vestibular); sordera congénita; hemorragias retinianas; y pigmentación retiniana anormal. Adicionalmente, se ha visto que se acumula selectivamente en las estructuras melanínicas de los ojos fetales. Puede retenerse en los tejidos oculares hasta por 5 meses después de haberse eliminado de la sangre.
- **Lactancia:** Pasa en pequeña cantidad a la leche materna. Aunque no se ha documentado problemas en humanos, debe considerarse el riesgo beneficio de su empleo ya que los infantes y niños son especialmente sensibles a los efectos de las 4-aminoquinolinas.
- **Uso en pediatría:** Los bebés y niños son especialmente sensibles a los efectos de Hidroxicloroquina. Se han reportado muertes después de la ingestión de una cantidad tan pequeña como 750 mg a 1g de Cloroquina; se asume que la hidroxicloroquina es igualmente tóxica. No se recomienda la terapia a largo plazo con hidroxicloroquina. Sin embargo, se ha utilizado en artritis juvenil hasta por 6 meses con toxicidad leve o sin toxicidad.
- **Uso en geriatría:** No hay información disponible sobre la relación de la edad con los efectos de hidroxicloroquina en pacientes geriátricos. Utilizar con cuidado.
- **Seguimiento oftalmológico del paciente:** Se recomienda, antes de iniciar el tratamiento a largo plazo, exámenes oftalmológicos incluyendo agudeza visual, examen especial con lámpara de hendidura, fundoscopia, examen de campo visual central, tamizaje del campo central con la rejilla roja de Amsler, visión de color y retinoscopia. Después, el examen debe repetirse al menos una vez al año, ya que se ha descrito daño retiniano irreversible con la terapia prolongada o a dosis altas. La toxicidad retiniana se relaciona directamente con la dosis. El riesgo de lesiones retinianas es pequeño con dosis diarias de hasta 6,5 mg/kg de peso corporal. El exceder la dosis diaria recomendada incrementa en forma notable el riesgo de toxicidad retiniana. El examen

oftalmológico debe ser más frecuente y adaptado al paciente, en las siguientes situaciones: dosis diarias que excedan de 6,5 mg/kg de peso corporal (es ideal un cuerpo delgado). El uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas; insuficiencia renal; dosis acumulativas superiores a 200 mg; ancianos; disminución de la agudeza visual.

- Si se presenta algún trastorno visual (agudeza visual, visión de color, etc.) debe discontinuarse inmediatamente el medicamento y observarse estrechamente al paciente acerca de posible progresión del trastorno. Los cambios retinianos (y los trastornos visuales) pueden progresar incluso después de suspender la terapia.
- En pacientes con terapia a largo plazo debe practicarse recuento sanguíneo completo en forma periódica y debe discontinuarse si se producen alteraciones.
- Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a examen periódico de la función musculoesquelética y de los reflejos tendinosos. Si se presenta debilidad, debe discontinuarse el medicamento.
- Los corticosteroides y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos pueden administrarse concomitantemente con Hidroxicloroquina sulfato en el tratamiento de artritis reumatoidea. Estos medicamentos pueden generalmente ser administrados en menor dosis, o ser discontinuados, después de varias semanas de tratamiento.
- Debe evaluarse la relación riesgo/beneficio, cuando existan los siguientes problemas médicos:
  - Trastorno sanguíneos severos (hidroxicloroquina puede causar discrasias sanguíneas, incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia o trombocitopenia).
  - Trastornos gastrointestinales severos (hidroxicloroquina puede causar irritación gastrointestinal).
  - Deficiencia de glucosa - 6 - fosfato deshidrogenasa (G6PD) (hidroxicloroquina puede causar anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD, aunque es improbable cuando se utiliza en dosis terapéuticas).
  - Alteración de la función hepática (hidroxicloroquina es metabolizada en el hígado, por lo tanto, alteraciones en la función hepática pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de hidroxicloroquina, incrementando el riesgo de efectos colaterales).
  - Trastornos neurológicos severos (hidroxicloroquina puede causar neuromiopatía, ototoxicidad, polineuritis o convulsiones).
  - Porfiria (puede ser exacerbarla por hidroxicloroquina).
  - Psoriasis (hidroxicloroquina puede precipitar ataques severos de psoriasis).
  - Alteración de la función renal (como la hidroxicloroquina se excreta lentamente en la orina, el daño en la función renal puede incrementar las concentraciones sanguíneas de hidroxicloroquina, aumentando el riesgo de efectos colaterales).
  - Presencia de cambios en la retina o cambios en los campos visuales (hidroxicloroquina puede causar opacidades corneales, queratopatía o retinopatía).

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**



## INTERACCIONES:

Se ha reportado que pueden ocurrir interacciones con los siguientes medicamentos:

- **Penicilaminas:** el uso concomitante de penicilaminas e hidroxiclороquina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de penicilamina, elevando el potencial de reacciones adversas hematológicas serias y/o renales, así como la posibilidad de reacciones cutáneas severas.
- **Digoxina:** se deben vigilar estrechamente los niveles séricos de digoxina en los pacientes que reciben terapia combinada, ya que, puede resultar en un aumento de los niveles de digoxina sérica.
- **Antidiabéticos:** como la hidroxiclороquina puede intensificar los efectos de los tratamientos hipoglicémicos, podría requerirse disminuir las dosis de insulina o de otros medicamentos antidiabéticos.
- **Antiácidos:** La absorción de la hidroxiclороquina es reducida por los antiácidos, por lo que se recomienda que se tomen separadamente. Al igual que con la cloroquina, los antiácidos pueden reducir la absorción de hidroxiclороquina por lo que se aconseja un intervalo de 4 horas entre hidroxiclороquina y la dosis de antiácido.
- **Amiodarona:** se puede incrementar el riesgo de arritmias ventriculares, por lo que se recomienda evitar su uso concomitante. Hay que tener en cuenta que la amiodarona tiene una vida media muy larga, por lo que el potencial de interacciones puede persistir por varias semanas (o inclusive meses) después que se ha suspendido su administración.
- **Anticonvulsivantes:** Hay un posible incremento del riesgo de convulsiones cuando se coadministran ambos fármacos.
- **Parasimpaticomiméticos:** la hidroxiclороquina tiene el potencial para incrementar los síntomas de la miastenia gravis y así disminuir los efectos de la neostigmina o la piridostigmina.
- **Cimetidina:** el metabolismo de la hidroxiclороquina es inhibido por la cimetidina incrementando las concentraciones plasmáticas de la hidroxiclороquina.
- **Medicamentos Hepatotóxicos.**
- **Moxifloxacina:** el riesgo de arritmias ventriculares se puede incrementar por lo que se recomienda evitar su uso concomitante.
- **Mefloquina:** se incrementa el riesgo de convulsiones al administrarlos concomitantemente.
- **Larónidasa:** la hidroxiclороquina posiblemente inhibe los efectos de este producto.
- **Kaolina:** La absorción de la hidroxiclороquina es reducida por la kaolina, por lo que se recomienda que se tomen separadamente.
- **Ciclosporina:** La hidroxiclороquina incrementa las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.
- Hidroxiclороquina sulfato puede ser objeto de varias de las interacciones conocidas de la cloroquina, aunque los informes específicos no han aparecido. Estos incluyen: potenciación de la acción de bloqueo directo en la unión neuromuscular por antibióticos aminoglucósidos, reducción de la respuesta de anticuerpos a la inmunización primaria de la vacuna intradérmica contra la rabia con células diploides.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**



### **Efectos sobre la conducción de vehículos y utilización de maquinarias**

**Se debe advertir a los pacientes que conducen vehículos u operan maquinarias del riesgo que la hidroxycloroquina produzca alteraciones en la acomodación y visión borrosa.**

### **REACCIONES ADVERSAS:**

No todas las reacciones adversas descritas a continuación se han observado con las 4-aminoquinolinas durante tratamientos a largo plazo, pero deberían tenerse en cuenta cuando se administran fármacos de esta clase.

Los efectos adversos de la hidroxycloroquina usualmente están relacionados con la dosis.

Trastornos del Sistema Nervioso: Irritabilidad, nerviosismo, cambios emocionales, pesadillas, psicosis, cefalea, náuseas, vértigo, tinnitus, nistagmo, convulsiones, ataxia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Parálisis muscular extraocular, debilidad del músculo esquelético, ausencia o hipoactividad del reflejo tendinoso.

#### Trastornos oculares:

1. *Cuerpo ciliar:* Alteración de la acomodación con síntomas de visión borrosa. Esta reacción está en relación con la dosis administrada y es reversible al cesar el tratamiento.
2. *Córnea:* edema transitorio y menor sensibilidad. Las alteraciones de la córnea, con o sin síntomas (visión borrosa, aureolas alrededor de la luz y fotofobia) son frecuentes, pero reversibles. Los depósitos de la córnea pueden aparecer a las tres semanas de iniciar el tratamiento. La incidencia de las alteraciones de la córnea y los efectos adversos visuales parecen ser inferiores con hidroxycloroquina que con cloroquina.
3. *Retina:* Mácula, edema, atrofia, pigmentación anormal, pigmentación leve, pérdida del reflejo foveal, aumento del tiempo de recuperación macular tras la exposición a luz brillante (prueba de foto estrés), elevación del umbral de la retina a la luz roja en las áreas macular, paramacular y periférica de la retina. Otras alteraciones en el *fundus* incluyen 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 en el estado avanzado.
4. *Defectos en el campo visual:* escotoma pericentral o paracentral, escotoma central con menor agudeza visual, rara vez constricción del campo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Encanecimiento, alopecia, prurito, pigmentación de la piel y mucosas, erupción cutánea (dermatitis exfoliativa y eritema anular centrífugo urticarizante, morbiliforme, liquenoide, máculopapular, purpúrico) **y en casos muy raros erupciones bulosas incluyendo eritema multiforme y el síndrome de Stevens Johnson.**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Discrasias sanguíneas tal como anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia (hemólisis en individuos con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**



Trastornos gastrointestinales: Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y calambres abdominales.

Trastornos generales: Pérdida de peso, laxitud, exacerbación o precipitación de porfiria y psoriasis no sensible a la luz, fototoxicidad (acufenos y, en tratamientos prolongados, sordera), lesión hepática.

Efectos sobre el SNC: Con menor frecuencia se ha informado para esta clase de fármacos, mareos, vértigo, tinnitus, pérdida auditiva, cefalea, nerviosismo, y labilidad emocional, psicosis, convulsiones.

Efectos neuro-musculares: se ha descrito miopatía músculo esquelética o neuromiopatía conducentes a debilidad progresiva y atrofia de los grupos de músculos proximales. La miopatía puede ser reversible luego de discontinuar la droga, pero la recuperación tarda meses.

Se ha observado asociación con cambios sensoriales débiles, depresión de los reflejos tendíneos y conducción nerviosa anormal

Efectos cardiovasculares: raramente ha habido reportes de cardiomiopatía.

Se debe sospechar toxicidad crónica cuando se encuentren trastornos en la conducción (bloqueo de la rama/ bloqueo aurículo ventricular) como también hipertrofia biventricular. El discontinuar la droga puede llevar a la recuperación.

Efectos hematológicos: raramente ha habido reportes de depresión de la médula ósea. Se ha informado de trastornos sanguíneos como anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia y trombocitopenia.

La hidroxiclороquina puede exacerbar la porfiria.

Efectos hepáticos: Se han reportado casos aislados de pruebas anormales de función hepática y hay pocos casos publicados de falla hepática fulminante.

## SOBREDOSIS:

Tras la ingestión, la hidroxiclороquina se absorbe rápidamente y en caso de sobredosificación los síntomas se manifiestan a los 30 minutos. Estos consisten en cefalea, somnolencia, alteraciones visuales, colapso cardiovascular y convulsiones seguidas por paro cardiorrespiratorio repentino. El electrocardiograma puede mostrar parada atrial, ritmo nodal, tiempo de conducción intraventricular prolongado y bradicardia progresiva que conduce a fibrilación y/o paro ventricular. Como no existe un antídoto específico, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte y debe realizarse inmediatamente evacuación estomacal por emesis (preferiblemente en casa, antes de transportar al paciente al hospital) o por lavado gástrico hasta que el estómago este completamente vacío. La introducción de carbón activado en polvo en el estómago, tras el lavado gástrico y a los 30 minutos de la ingestión de la hidroxiclороquina, puede inhibir la absorción del fármaco. Para ser eficaz, la dosis de carbón activado debería ser como mínimo cinco veces la dosis de hidroxiclороquina ingerida. Si se presentan convulsiones, estas deberán controlarse antes del lavado gástrico. Si se deben a un estímulo cerebral, puede administrarse con precaución



un barbitúrico de acción corta. Si se deben a anoxia, puede administrarse oxígeno o respiración artificial o, si hay shock con hipotensión, un vasopresor. Puede ser necesario soporte respiratorio, intubación de la traquea o traqueotomía tras el lavado gástrico. Se ha empleado la transfusión de intercambio para reducir la concentración sanguínea de hidroxiclороquina. El paciente que sobrevive a la fase aguda y se encuentra asintomático debe mantenerse en observación como mínimo durante 6 horas.

Deberán administrarse líquidos y cloruro de amonio (8,0 g al día en varias dosis para adultos) durante varios días para acidificar la orina y promover la eliminación urinaria.

**PRESENTACION:**

Estuche conteniendo xx comprimidos.

**ALMACENAMIENTO:**

Guardar en un lugar fresco y seco, al abrigo de la luz y fuera del alcance de los niños.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL





## BIBLIOGRAFIA

“USP DI, Drug Information for the Health Care professional”, 27<sup>th</sup>, Edition, Vol. 1, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, Hydroxychloroquine systemic p.1605 - 1609, Revised: 05/24/1999.

“USP DI, Advice for the Patient”, 27<sup>th</sup> Edition, Vol II, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, Hydroxychloroquine (oral route) p.866 - 868.

American Hospital Formulary Service, Drug Information 2008, American Society of Health-System Pharmacist, Estados Unidos 2008, Hydroxychloroquine sulfate p. 859 - 861.

Martindale. The Complete Drug Reference, 35<sup>th</sup> Edition, Edited by Sean C. Sweetman, published by the Pharmaceutical Press, London, U.K. 2007, Hydroxychloroquine sulfate p. 547 - 548.

“Drug @ FDA, Center for Drug Evaluation and Research”, FDA Approved Drug Products, Label Information, Label approved on: 06/20/2007 for PLAQUENIL, NDA no. 009768.  
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/009768s0411bl.pdf>

“medicines.org.uk”, electronic Medicines Compendium, Plaquenil Tablets; date of revision of the text: May 2007  
<http://www.emc.medicines.org.uk/printfriendlydocument.aspx?documentid=6977&companyid=1052>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Medicamentos Autorizados en España (uso humano), Ficha Técnica “Dolquine 200 mg, comprimidos”. Fecha de revisión del texto septiembre 2005.  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63818&formato=pdf&formulario=FICHAS>

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**