

FICHA TÉCNICA

DOLQUINE



LABORATORIOS RUBIÓ, S.A.

Industria, 29
Polígono Industrial Comte de Sert
08755 Castellbisbal
Barcelona - España

1.- DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

DOLQUINE 200 mg, comprimidos

2.- COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por comprimido:

Sulfato de hidroxiclороquina (D.C.I.), 200 mg (equivale a 155 mg de base).

Lista de excipientes, ver epígrafe 6.1.

3.- FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos oblongos de color blanco

4.- DATOS CLÍNICOS

4.1.- Indicaciones terapéuticas

DOLQUINE está indicado en el tratamiento de:

- Artritis reumatoide aguda o crónica.
- Lupus eritematoso sistémico y discoide crónico.
- Prevención y ataque agudo de malaria no complicado, ocasionado por *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y cepas susceptibles de *P. falciparum*.

4.2.- Posología y forma de administración

DOLQUINE se administra por vía oral. Es aconsejable administrar el fármaco con la comida o un vaso de leche.

Artritis reumatoide:

En adultos: *Dosis inicial:* De 400 a 600 mg al día. En un pequeño porcentaje de pacientes, debido a los efectos adversos ocasionados, puede necesitarse una disminución temporal de la dosis inicial. Posteriormente (normalmente a los 5-10 días) la dosis puede aumentarse gradualmente hasta obtener un nivel de respuesta óptimo, sin observarse efectos adversos. *Dosis de mantenimiento:* Una vez se ha obtenido una buena respuesta (4-12 semanas), la dosis se reducirá en un 50% y se continuará con una dosis de mantenimiento de 200-400 mg al día.

Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, este se reanuda o continuará según el esquema descrito anteriormente si no existen contraindicaciones oculares.

Si no se produce una mejoría objetiva en 6 meses debería cesar el tratamiento.

Lupus eritematoso:

En adultos: *Dosis inicial:* 400 mg al día, repartida en varias tomas, durante varias semanas o meses, según la respuesta del paciente. *Dosis de mantenimiento:* De 200 a 400 mg al día.

Malaria:

Terapia de profilaxis:

En adultos: 400 mg una vez por semana, exactamente el mismo día de cada semana.

En niños: La dosis semanal es de 5 mg calculada como base (correspondiente a 6,5 mg de sulfato de hidroxiclороquina), por kg de peso corporal, pero sin exceder la dosis recomendada para adultos.

Si las circunstancias lo permiten, la terapia de profilaxis deberá iniciarse una semana antes de la exposición. Sin embargo, si esto no se ha podido realizar, puede administrarse una dosis inicial doble (de carga) en adultos de 800 mg y en niños 10 mg de base (correspondiente a 13 mg de sulfato de hidroxiclороquina) por kg en dos tomas, separadas cada una por 6 horas. La terapia de profilaxis debe continuarse hasta 4 semanas después de dejar la zona endémica.

Tratamiento del ataque agudo:

En adultos: *Dosis inicial:* 800 mg, seguida de 400 mg 6-8 horas más tarde y 400 mg al día los dos días siguientes. También ha demostrado su eficacia el siguiente método alternativo: única dosis de 800 mg.

En niños: Se administra una dosis total de 25 mg de base por kg de peso corporal, durante tres días siguiendo el siguiente esquema:

Primera dosis: 10 mg de base (correspondiente a 13 mg de sulfato de hidroxiclороquina) por kg, (sin exceder una dosis única de 620 mg de base).

Segunda dosis: 5 mg de base (correspondiente a 6,5 mg de sulfato de hidroxiclороquina) por kg (sin exceder una dosis única de 310 mg de base), 6 horas después de la *Primera dosis*.

Tercera dosis: 5 mg de base (correspondiente a 6,5 mg de sulfato de hidroxiclороquina) por kg, 18 horas después de la *Segunda dosis*.

Cuarta dosis: 5 mg de base (correspondiente a 6,5 mg de sulfato de hidroxiclороquina) por kg, 24 horas después de la *Tercera dosis*.

Para la curación radical de la malaria por *Plasmodium vivax* y *P. malariae* es necesaria la terapia concomitante con una 8-aminoquinolina: como la primaquina.

4.3.- Contraindicaciones

El uso de DOLQUINE se encuentra contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo hidroxicloroquina, a los derivados de la cloroquina o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Retinopatía.
- Tratamientos prolongados en niños.

4.4.- Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Se ha observado lesión irreversible de la retina en algunos pacientes que han recibido tratamiento prolongado o dosis elevadas de 4-aminoquinolinas: cloroquina e hidroxicloroquina para el tratamiento de lupus eritematoso o artritis reumatoide. Se considera que la retinopatía está asociada a la dosis administrada. Cuando se considera necesario un tratamiento prolongado con una 4-aminoquinolina, deberá realizarse un examen oftálmico inicial y periódico (trimestral) que incluya agudeza visual, funduscopia y prueba del campo visual. Si se produce algún indicio de anormalidad en la agudeza visual, campo visual o mácula de la retina o cualquier síntoma visual que no puede explicarse, como por ejemplo dificultad de acomodación u opacidad de la córnea, deberá cesar el tratamiento inmediatamente y mantener al paciente en observación por si se produce una progresión. Los cambios en la retina (y alteraciones visuales) pueden progresar incluso tras dejar la medicación.

Todos los pacientes en tratamientos prolongados deben examinarse periódicamente, incluyendo la prueba de reflejos en rodillas y tobillos, para detectar cualquier indicio de debilidad muscular. Si se produce debilidad muscular deberá cesar el tratamiento.

No se ha establecido la seguridad del fármaco en el tratamiento de la artritis juvenil.

Precauciones

Pueden producirse alteraciones cutáneas debidas al fármaco, por lo que deberá tenerse precaución cuando se administra a pacientes con tendencia a presentar dermatitis.

Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo o cuando se administra con fármacos conocidos como hepatotóxicos.

Deberá realizarse un recuento periódico de células sanguíneas en caso de tratamiento prolongado. Si se produce alguna alteración sanguínea grave no atribuible a la enfermedad tratada, deberá cesar el tratamiento.

El fármaco se tiene que administrar con precaución en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Debe tenerse especial precaución en pacientes con la función renal alterada y/o acidosis metabólica.

El uso de la hidroxicloroquina en los pacientes con psoriasis puede precipitar un ataque grave de psoriasis o miastenia grave.

Cuando se administra a pacientes con porfiria puede exacerbarse el cuadro.

Administrar con precaución en caso de alteraciones neurológicas (en especial en aquellos pacientes con historial de epilepsia) y en ancianos, ya que es difícil distinguir las alteraciones visuales propias de la edad de la retinopatía inducida por el fármaco.

4.5.- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

4.6.- Embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad de la administración de la hidroxicloroquina durante el embarazo y el fármaco debería administrarse en mujeres gestantes solo cuando a juicio del médico el beneficio sea superior a los posibles riesgos. Los estudios con cloroquina, llevados a cabo en ratones gestantes, indican que el fármaco atraviesa la placenta, se acumula en las estructuras de melanina del feto y se retiene durante 5 meses después de eliminar el fármaco del resto del cuerpo. Sin embargo, la cloroquina se ha administrado para la profilaxis y el tratamiento de la malaria en mujeres embarazadas sin evidencia alguna de efectos adversos para el feto y la mayoría de facultativos consideran que los beneficios de la cloroquina y de la hidroxicloroquina en mujeres embarazadas, expuestas a la malaria, sobrepasan los riesgos potenciales del fármaco para el feto.

El hecho de que la hidroxicloroquina se distribuya en la leche materna debería tenerse en cuenta en madres lactantes.

4.7.- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

DOLQUINE no ejerce ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8.- 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.

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: *A. 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. *B. 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 hidroxiclороquina que con cloroquina. *C. 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. *D. 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).

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).

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.

4.9.- 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. El tratamiento es sintomático 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 amónico (8,0 g al día en varias dosis para adultos) durante varios días para acidificar la orina y promover la eliminación urinaria.

5.- PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1.- Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: P01B

Código ATC: P01B A02

El fármaco posee acción antimalárica y también ejerce un efecto benéfico en el lupus eritematoso (crónico discoide o sistémico) y artritis reumatoide aguda o crónica. El mecanismo de acción por el cual actúa no es conocido.

5.2.- Propiedades farmacocinéticas

El fármaco se absorbe rápidamente y casi completamente por el tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral. Se distribuye ampliamente por los tejidos corporales y tiene un gran volumen de distribución aparente. Se acumula en algunos tejidos (riñón, hígado, pulmón y bazo) y se une fuertemente a las células que contienen melanina (ojos y piel). Cruza la barrera placentaria y se elimina lentamente del cuerpo, ya que permanece en los tejidos durante meses e incluso años tras cesar el tratamiento. Se metaboliza extensamente en el hígado.

La biotransformación de hidroxiclороquina difiere de la cloroquina en que se producen dos metabolitos de primer paso en lugar de uno. Estos dan lugar a una amina primaria de muy corta semivida biológica, produciéndose diversos productos transitorios por oxidación ulterior. En el hombre se han identificado en orina: desetilmetabolito, desetilcloroquina y bisdesetilcloroquina .

Los estudios en la rata muestran que la excreción urinaria y fecal de cloroquina e hidroxiclороquina son parecidas. Tras la administración de tres dosis orales en 24 horas, 5 mg/Kg inicial y dos de 2,5 mg/Kg, se detecta un 7% de la dosis en orina y un 9% en heces. En cambio en el hombre, tras la administración oral repetida de dosis convencionales, se registra una excreción urinaria del 12,7% de dosis en 24 h para hidroxiclороquina y del 34,5-40,3% para cloroquina. Aproximadamente el 60% de la dosis eliminada por la orina está en forma inalterada. En cambio en heces, la excreción de hidroxiclороquina es tres veces superior a la cloroquina, dando a entender que la hidroxiclороquina forma un éter glucurónido que se excreta por la bilis.

También se excreta por la leche materna.

5.3.- Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda comparativa entre cloroquina e hidroxiclороquina demuestra que la hidroxiclороquina presenta un 40% de la toxicidad de la cloroquina.

En estudios por administración continuada se puso de manifiesto la baja toxicidad de la hidroxiclороquina y no hay elementos que hagan suponer la existencia de efectos nocivos para la prole o alteraciones de la fertilidad.

Los estudios en ratas ponen de manifiesto que la hidroxiclороquina se acumula en el ojo y, por tanto, se recomienda a los pacientes disminuir la exposición a la luz como medida preventiva.

Los estudios de potencial mutágeno demuestran que la hidroxiclороquina carece de potencial mutágeno o poder cancerígeno.

6.- DATOS FARMACÉUTICOS

6.1.- Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico, estearato de magnesio, crospovidona,

6.2.- Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3.- Período de validez

Cuatro años.

6.4.- Precauciones especiales de conservación

Mantener en el envase original.

6.5.- Naturaleza y contenido del recipiente

Estuche con 30 comprimidos envasados en blister Al/Al.

6.6.- Instrucciones de uso y manipulación

Los comprimidos deben ingerirse con las comidas o con un vaso de leche.

7.- TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS RUBIÓ, S.A.

C/ Industria, 29 - Polígono Industrial Comte de Sert

08755 – Castellbisbal – Barcelona

ESPAÑA

8.- NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 63.818

9.- FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

Abril de 2001

10.- FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre de 2005