

# SIMBALINA

®



CORPORACIÓN  
**FARMAYALA**

Su salud es nuestro COMPROMISO.

## COMPOSICIÓN:

Cada tableta recubierta contiene:  
Hidroxicloroquina 200 mg

Cada tableta recubierta contiene:  
Hidroxicloroquina 400 mg

## VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

## ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antimalárica, Inmunosupresora.

## FARMACOCINÉTICA:

La hidroxicloroquina se absorbe rápida y casi por completo en el tracto gastrointestinal.

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.

Sufre metabolismo hepático que da lugar a dos metabolitos de primer paso, desetilhidroxicloroquina y desetilcloroquina

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.

## FARMACODINAMIA

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

### Mecanismo de acción (antipalúdico)

Hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina.

### 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 hidroxicloroquina para la profilaxis y tratamiento de la malaria causada por Plasmodium falciparum.

La resistencia a cloroquina e hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina por tanto se recomienda la profilaxis y tratamiento con fosfato de primaquina.

### Mecanismo de acción (inmunosupresor):

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

## INDICACIONES

### En adultos:

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

### En adolescentes (> 12 años) y en niños (9 a 11 años, con peso corporal > 31 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.

## POSOLOGÍA

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg o 400 mg de hidroxicloroquina.

### Artritis reumatoide

#### Adultos

Dosis inicial: 400 a 600 mg (2 a 3 comprimidos recubiertos) 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 (1 o 2 comprimidos recubiertos) al día.

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

Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, éste se reanuda o continuará según el esquema descrito anteriormente.

La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal.

### Lupus eritematoso

#### Adultos

Dosis inicial 400 mg (2 comprimidos recubiertos) 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 (1 o 2 comprimidos recubiertos) al día.

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

Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, este se reanuda o continuará según el esquema descrito anteriormente.

La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal.

### 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

Adultos: 400 mg (2 comprimidos recubiertos) una vez por semana, exactamente el mismo día de cada semana.

Adolescentes (de 12 años de edad y mayores) y niños (de 9 a 11 años de edad de peso corporal superior a 31 kg): 6,5 mg /kg de peso corporal ideal una vez por semana, sin exceder la dosis recomendada para adultos.

No debe administrarse a niños con un peso inferior a 31 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 hidroxicloroquina.

### Tratamiento del ataque agudo de malaria no complicada

Adultos: Se administra una dosis máxima total de 2000 mg durante dos días siguiendo la siguiente pauta:

Primera dosis: 800 mg

Segunda dosis: 400 mg 6 horas después de la primera dosis.

Tercera dosis: 400 mg 24 horas después de la primera dosis.

Cuarta dosis: 400 mg 48 horas después de la primera dosis.

### Tratamiento del ataque agudo de malaria no complicada

Adolescentes (de 12 años de edad y mayores) y niños (de 9 a 11 años de edad de peso corporal superior a 31 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.

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

## CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de 4-aminoquinolinas o a alguno de los excipientes.
- Presencia de alteraciones de la agudeza o del campo visual.
- Tratamientos prolongados en niños.

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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

### Trastornos oculares

El tratamiento con hidroxicloroquina puede causar trastornos oculares de tres tipos: queratopatía, afectación del iris/cuerpo ciliar y retinopatía. La queratopatía obedece a la unión de hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina, 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 anomalía 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.

Se recomienda a los pacientes disminuir la exposición a la luz como medida preventiva (estudios en ratas mostraron que la hidroxicloroquina 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.

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. 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 hidroxiclороquina y si están presentes producirán recaídas a menos que dicha forma acantonada en el hígado (hipozoitos hepáticos) se erradiquen con primaquina (cura radical).

Asimismo, hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina para la profilaxis y tratamiento de la malaria causada por Plasmodium falciparum.

Además, 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. 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 reagravación 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.

#### 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.

#### PRECAUCIONES DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

##### Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos entre 300-1.000 embarazos) que indican que hidroxiclороquina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.

Hidroxiclороquina atraviesa la barrera placentaria y 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.

##### Lactancia

Hidroxiclороquina se excreta en leche materna (rango 0,0005 – 2% de la dosis materna diaria), pero a las dosis terapéuticas no se esperan efectos en los niños en periodo de lactancia.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS

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

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

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 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.
- Pimecrolimus y tacrolimus (tópicos): 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 antiabéticos: 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.

- Equinacea: 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.

- Tacrolimus 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.

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

#### MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

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 sobreviva 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. 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.

#### ADVERTENCIAS:

Conservar a temperatura no mayor a 30 °C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

#### VENTA CON RECETA MÉDICA

#### PRESENTACIÓN

Simbalina 200 mg: caja x 20 tabletas recubiertas

Simbalina 400 mg: caja x 20 tabletas recubiertas

#### ELABORADO POR INDEUREC S.A.

Km. 2 ½ Autopista Durán-Boliche

Durán – Ecuador

#### DISTRIBUIDO POR:

Farmayala Pharmaceutical Company

Durán - Ecuador

