

PLAQUINOL®

Hidroxicloroquina sulfato

Vía Oral

Tabletas recubiertas

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

COMPOSICIÓN

Cada tableta recubierta de Plaquinol® 400 mg contiene:

Hidroxicloroquina Sulfato 400 mg (equivalente a 310 mg de Hidroxicloroquina base),

Excipientes: Almidón de Maíz, Lactosa Monohidratada, Polivinilpirrolidona K-25, Estearato de Magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Triacetin, Dióxido de Titanio, color FD&C Amarillo #6 c.s.

Cada tableta recubierta de Plaquinol® 200 mg contiene:

Hidroxicloroquina Sulfato 200 mg (equivalente a 155 mg de Hidroxicloroquina base),

Excipientes: Almidón de Maíz, Lactosa Monohidratada, Polivinilpirrolidona K-25, Estearato de Magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Triacetin, Dióxido de Titanio c.s

ATC código: P01B A02

INDICACIONES

Enfermedades Reumáticas y dermatológicas:

- Lupus eritematoso sistémico;
- Lupus eritematoso discoideo;
- Artritis reumatoidea;
- Artritis juvenil;
- Condiciones dermatológicas agravadas por la exposición a la luz solar.

Paludismo o Malaria

Tratamiento de la fase aguda y para la supresión del paludismo o malaria ocasionados por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y algunas cepas sensibles de *Plasmodium falciparum*.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para administración oral exclusivamente. Cada dosis debe ser administrada con las comidas o con un vaso de leche. No se recomienda su uso en niños menores de 6 años.

Nota: Todas las dosis se refieren al sulfato de hidroxicloroquina y no a la base equivalente.

En enfermedades reumáticas:

La hidroxicloroquina es de acción acumulativa, por lo que se requiere de varias semanas para alcanzar el beneficio terapéutico. Durante este periodo inicial pueden aparecer algunos efectos secundarios leves. Si no se observa mejoría después de pasados seis meses, el tratamiento debe suspenderse.

- *Artritis reumatoidea*: En adultos, iniciar con 400 a 600 mg/día. Para terapia de mantenimiento, continuar con 200 a 400 mg/día
- *Artritis crónica juvenil*: No debe exceder los 6,5 mg/kg o los 400 mg/día, o lo que sea menor.
- *Lupus eritematoso sistémico o discoideo*: En adultos, iniciar con 400 a 800 mg/día. Para terapia de mantenimiento, continuar con 200 a 400 mg/día.
- *Enfermedades por fotosensibilidad*: El tratamiento debe restringirse a los periodos de máxima exposición a la luz solar. En adultos, 400 mg/día son suficientes.

Paludismo y Malaria:

En el tratamiento de supresión:

- En adultos, 400 mg semanales (equivalente a 310 mg base), el mismo día de la semana.
- En niños, la dosis supresora semanal es de 6,5 mg/Kg, pero sin exceder la dosis de los adultos.
- Si las circunstancias lo permiten, la terapia de supresión debería comenzar dos semanas antes de la exposición. Sin embargo, en caso contrario, una dosis inicial de carga doble, de 800 mg, en adultos y 12,9 mg/kg, en niños (sin exceder los 800 mg), puede ser administrada en dos dosis con 6 horas de diferencia.

El tratamiento de supresión debe continuarse durante 8 semanas después de haber abandonado el área endémica.

En el tratamiento de la fase aguda:

- En adultos, una dosis inicial de 800 mg seguida de 400 mg en las 6 u 8 horas siguientes y 400 mg por 2 días consecutivos (para un total de 2 gramos de sulfato de hidroxiquina). Un método alternativo, administrar una dosis única de 800 mg, ha demostrado ser efectivo.

La dosis para adultos y niños puede ser también calculada de acuerdo al peso corporal, tal como se indica a continuación:

- En niños, una dosis total de 32 mg/kg (máximo 2 gr), distribuida en tres días, de la siguiente forma: Primera dosis 12,9 mg/Kg (máximo 800 mg); segunda dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) seis horas después de la primera dosis; tercera dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) dieciocho horas después de la segunda dosis; cuarta dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) veinticuatro horas después de la tercera dosis.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a los compuestos 4-aminoquinolina;
- Maculopatía pre-existente del ojo
- Niños menores de 6 años (dosis de 200 mg no adaptada para peso menor de 35 kg)

ADVERTENCIAS

Retinopatía

Antes de iniciar un tratamiento a largo plazo, ambos ojos deben ser examinados por oftalmoscopia cuidadosa de la agudeza visual, campo visual central y visión de color y fondo de ojo. Posteriormente, el examen debe repetirse al menos una vez al año.

La toxicidad de la retina está relacionada principalmente con la dosis. El riesgo de daño en la retina es bajo con dosis diarias de hasta 6,5 mg/ kg de peso corporal. Exceder la dosis diaria recomendada aumenta considerablemente el riesgo de toxicidad en la retina.

El examen oftalmológico debe ser más frecuente y adaptado al paciente, en las siguientes situaciones:

- Dosis diaria que exceda 6,5 mg/kg de peso corporal ideal (magro). Al usar el peso corporal absoluto como guía de dosificación, en casos de obesidad se puede incurrir en sobredosis.
- Insuficiencia renal.
- Dosis acumulada mayor a 200 g.
- Adultos mayores.
- Disminución de la agudeza visual.

Si se presenta cualquier alteración visual (ej. agudeza visual, visión del color), se debe suspender inmediatamente el medicamento y observar al paciente de forma estrecha para descartar la progresión de la anormalidad. Los cambios en la retina y las alteraciones visuales pueden progresar incluso después del retiro del tratamiento (Ver reacciones adversas).

No se recomienda el uso concomitante de hidroxiclороquina con fármacos que induzcan toxicidad retiniana, como el tamoxifeno.

Hipoglucemia

Se ha demostrado que la hidroxiclороquina causa hipoglucemia grave, incluso con pérdida de la conciencia que pone en riesgo la vida, en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos (Ver Interacciones y Reacciones Adversas). Los pacientes tratados con Hidroxiclороquina deben ser advertidos del riesgo de hipoglicemia y de los signos y síntomas asociados. Los pacientes que presenten síntomas sugestivos de hipoglicemia durante el tratamiento con Hidroxiclороquina, deben controlar su nivel de glucosa sanguínea y si es necesario reevaluar el tratamiento.

Toxicidad Cardíaca Crónica

En pacientes tratados con Plaquinol® se han reportado casos de cardiomiopatía que generan insuficiencia cardíaca, algunos con desenlace fatal (ver Reacciones Adversas y Signos y Síntomas de Sobredosis). Se recomienda monitoreo clínico para detectar signos y síntomas de cardiomiopatía, en caso de desarrollo de cardiomiopatía, es necesario suspender el Plaquinol®. Se considera toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de la conducción (bloqueo de rama/ bloqueo cardíaco aurículo-ventricular), así como hipertrofia biventricular (Ver Reacciones Adversas).

Otros monitoreos en tratamientos a largo plazo

Los pacientes con terapia a largo plazo deben tener recuentos periódicos de sangre completa, y la hidroxiclороquina debe interrumpirse si se desarrollan anormalidades. (Ver Reacciones Adversas)

Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a un examen periódico de la función del músculo esquelético y los reflejos tendinosos. Si se produce debilidad muscular, el medicamento debe ser retirado. (Ver Reacciones Adversas)

Posible riesgo carcinogénico

Los datos experimentales mostraron un riesgo potencial de inducir mutaciones genéticas. Los datos de carcinogenicidad de los animales sólo están disponibles para una especie para el fármaco parental cloroquina y este estudio fue negativo (ver Datos de Seguridad no clínicos). En humanos, no hay datos suficientes para descartar un mayor riesgo de cáncer en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo.

Se han reportado, casos muy raros de conducta suicida en pacientes tratados con Hidroxicloroquina (ver Reacciones Adversas).

Se pueden presentar trastornos extrapiramidales con Plaquinol® (Ver Reacciones Adversas).

PRECAUCIONES

Debe tenerse precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal, quienes pueden requerir reducción de la dosis y también en aquellos que toman medicamentos que afectan estos órganos. Asimismo, debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad gastrointestinal, neurológica o hematológica, así como en individuos con sensibilidad a la quinina y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, psoriasis y porfiria.

Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas, por lo que se debe advertir a los pacientes que mantengan la hidroxicloroquina fuera del alcance de los niños.

Malaria: La hidroxicloroquina no es eficaz contra las cepas resistentes a la cloroquina de *Plasmodium falciparum* y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae* y, por tanto, no previene la infección debida a estos organismos cuando se administran profilácticamente, ni prevenir la recaída de la infección debida a estos organismos.

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES

El tratamiento concomitante de Hidroxicloroquina y digoxina puede aumentar el nivel sérico de digoxina. El nivel sérico de digoxina se debe monitorear estrechamente en pacientes que reciben tratamiento concomitante.

Como la Hidroxicloroquina puede aumentar los efectos de un tratamiento hipoglucémico, puede requerirse una disminución en la dosis de insulina u otros medicamentos antidiabéticos.

Hidroxiclороquina prolonga el intervalo QT y no se debe administrar con otros medicamentos que pueden inducir arritmias cardíacas, incluyendo halofantrina. Si la Hidroxiclороquina se utiliza de forma concomitante con otros fármacos arritmogénicos, como la amiodarona y la moxifloxacina hay mayor riesgo de inducir arritmias ventriculares.

Cuando se administró Ciclosporina con Hidroxiclороquina se informó un aumento del nivel de ciclosporina en plasma.

La Hidroxiclороquina puede disminuir el umbral convulsivo. La administración concomitante de Hidroxiclороquina con otros antiepilépticos que disminuyen el umbral convulsivo (ej.: mefloquina) puede aumentar el riesgo de convulsiones.

La actividad de los fármacos antiepilépticos podría verse afectada si se administran con Hidroxiclороquina.

En un estudio de interacción de dosis única, se ha informado que la cloroquina reduce la biodisponibilidad del praziquantel. No se sabe si hay un efecto similar cuando se administra conjuntamente hidroxiclороquina y praziquantel. Por extrapolación, debido a las similitudes en la estructura y los parámetros farmacocinéticas entre la hidroxiclороquina y la cloroquina, se puede esperar un efecto similar para la hidroxiclороquina. Existe un riesgo teórico de inhibición a nivel intracelular de la actividad de la α -galactosidasa cuando hidroxiclороquina es administrada en conjunto con agalsidasa.

EMBARAZO

Sólo se dispone de datos preclínicos limitados para la hidroxiclороquina, por lo que se consideran los datos de cloroquina debido a la similitud de estructura y propiedades farmacológicas entre los 2 productos.

Estudios en animales con cloroquina, se demostró toxicidad embrionaria fetal en el desarrollo a dosis supra terapéuticas muy elevadas (entre 250 y 1500 mg/kg de peso corporal). Los datos preclínicos de cloroquina muestran un riesgo potencial de genotoxicidad en algunos sistemas de prueba (ver Datos de seguridad no clínica).

En humanos, las dosis recomendadas para la profilaxis y el tratamiento de la malaria con la cloroquina: La cloroquina se ha utilizado con seguridad en mujeres embarazadas. Los estudios observacionales, así como un metanálisis que incluye estudios prospectivos con gran exposición, no han mostrado un mayor riesgo de malformaciones congénitas o resultados de embarazo pobres.

Para hidroxiclороquina, cuando se usa en terapia a largo plazo con dosis altas para enfermedades autoinmunes:

Los estudios observacionales, así como un metanálisis que incluye estudios prospectivos en el uso a largo plazo con gran exposición, no han observado un incremento significativo estadísticamente en el riesgo de malformaciones congénitas o de malos resultados en el embarazo.

La Hidroxiclороquina debe evitarse en el embarazo, excepto cuando a juicio del médico los beneficios potenciales individual superen a los riesgos potenciales.

Estudios en animales demostraron un deterioro de la fertilidad masculina para la cloroquina (Ver Datos de Seguridad no clínica). No hay datos en humanos.

LACTANCIA

Se debe considerar cuidadosamente la posibilidad de utilizar Hidroxicloroquina durante la lactancia, ya que se ha demostrado que se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana y se sabe que los niños son extremadamente sensibles a los efectos tóxicos de 4-aminoquinolinas.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

Los pacientes deben ser advertidos sobre la capacidad de manejar o de operar maquinaria, ya que la hidroxicloroquina puede alterar la acomodación visual y causar visión borrosa. Si la condición no es auto limitante, la dosis deberá ser reducida temporalmente.

REACCIONES ADVERSAS

Considere la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS cuando aplique:

Muy común $\geq 10\%$; Común $\geq 1\%$ y $< 10\%$; Poco común $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$, Desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Desconocida: depresión de la médula ósea, anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

- Desconocida: urticaria, angioedema, broncoespasmo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Común: anorexia
- Desconocida: hipoglicemia.
- La Hidroxicloroquina puede exacerbar la porfiria.

Trastornos psiquiátricos

- Común: labilidad afectiva
- Poco común: nerviosismo
- Desconocida: psicosis, comportamiento suicida.

Trastornos del sistema nervioso

- Común: Dolor de cabeza
- Poco común: Mareo
- Desconocida: Se han reportado convulsiones con esta clase de medicamentos. Trastornos extrapiramidales como distonía, disquinesia y tembor (ver Advertencias).

Trastornos visuales

- Común: Visión borrosa debido a una alteración de la acomodación, que es dependiente de la dosis y reversible.

- Poco común: Retinopatía, con cambios en la pigmentación y defectos del campo visual. En su forma más temprana, parece reversible al suspender la Hidroxicloroquina. Si se deja desarrollar, hay riesgo de progresión, incluso después del retiro del tratamiento.
Los pacientes con cambios retinianos inicialmente asintomáticos, o visión escotomatosa con anillos de tipos paracentral y, pericentral, escotomas temporales y visión anormal del color.
Se han reportado cambios corneales incluyendo edema y opacidades. Son asintomáticos o causan trastornos tales como halos, visión borrosa o fotofobia. Pueden ser transitorios o reversibles al suspender el tratamiento.
- Desconocida: Se han reportado casos de maculopatías y degeneración macular que pueden ser irreversibles.

Trastornos del oído y del laberinto

- Poco común: vértigo, tinnitus
- Desconocida: pérdida de la audición

Trastornos cardíacos

- Desconocida: cardiomiopatía que puede generar insuficiencia cardíaca y en algunos casos con desenlace fatal (Ver Precauciones y Sobredosis). Se debe considerar toxicidad crónica cuando se presenten trastornos de la conducción (bloqueo de rama / atrioventricular bloqueo cardíaco aurículo-ventricular) e hipertrofia biventricular. El retiro del medicamento puede contribuir con la recuperación.

Trastornos gastrointestinales

- Muy común: dolor abdominal, náuseas
 - Común: diarrea, vómito
- Estos síntomas generalmente se resuelven de inmediato reduciendo la dosis o por discontinuación del tratamiento.

Trastornos hepatobiliares

- Poco común: pruebas de función hepática anormales.
- Desconocida: insuficiencia hepática fulminante

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo

- Común: Erupción cutánea, prurito
- Poco común: trastornos de la pigmentación de la piel y las membranas mucosas, decoloración del cabello, alopecia. Estos por lo general se resuelven rápidamente al suspender el tratamiento.
- Desconocida: erupciones bullosas incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxicas, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).
PEGA se distingue de la psoriasis, aunque la Hidroxicloroquina puede precipitar ataques de psoriasis. Puede estar asociada con fiebre e hiperleucocitosis. El resultado es generalmente favorable después de la suspensión del medicamento.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Poco común: Trastornos sensomotores.
- Desconocida: Miopatía del músculo esquelético o neuromiopatía que lleva a debilidad progresiva y atrofia de grupos de músculos proximales.
La miopatía puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento, pero la recuperación puede tardar varios meses.
Depresión de los reflejos tendinosos y estudios de conducción nerviosa anormal.

SOBREDOSIS

- **Signos y síntomas**

La sobredosis con las 4-aminoquinolinas es peligrosa, particularmente en infantes, tan poco como 1-2 gramos ha probado ser fatal.

Los síntomas de sobredosis pueden incluir dolor de cabeza, trastornos visuales, colapso cardiovascular, convulsiones, hipocalcemia, desórdenes del ritmo y la conducción, incluyendo prolongación QT, torsade de pointes, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, seguida por un arresto respiratorio y cardíaco repentino, potencialmente fatal. Se requiere atención médica inmediata ya que estos efectos pueden aparecer rápidamente después de una sobredosis.

- **Manejo**

El estómago debe ser evacuado inmediatamente, ya sea por emesis o lavado gástrico. Carbón activado en una dosis de al menos 5 veces de la sobredosis puede inhibir la absorción adicional, si se introduce al estómago por un tubo después del lavado, y dentro de 30 minutos de la ingestión de la sobredosis.

Se debe considerar administrar diazepam parenteralmente, ya que estudios han reportado su beneficio al revertir la cardiotoxicidad de cloroquina.

Soporte respiratorio y manejo de choque debe ser instituido si es necesario.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

- **Propiedades farmacodinámicas**

La hidroxocloroquina es un antimalárico de la familia de las 4-aminoquinolinas que combina una rápida actividad esquizonticídica con alguna actividad gameticídica. También está clasificada como medicamento anti-reumático de acción lenta.

La hidroxicloroquina tiene muchos efectos farmacológicos que pudieran estar involucrados con sus efectos terapéuticos. Estos incluyen interacción con grupos sulfidrilo, modulación de la actividad enzimática (incluyendo fosfolipasa, NADH-citocromo reductasa, colinesterasa, proteasas e hidrolasas), unión a DNA, estabilización de la membrana del lisosoma, inhibición de la formación prostaglandinas, quimiotaxis y fagocitosis, posible interferencia en la producción de interleukina-1 por los monocitos e inhibición de la liberación de superóxido por los neutrófilos. Ambos efectos antiprotozoico y anti-reumático pueden explicarse por concentración y aumento de las vesículas ácidas intracelulares.

- **Propiedades farmacocinéticas**

La hidroxiclороquina es rápidamente absorbida después de su administración oral. La biodisponibilidad media es de 74% aproximadamente. Se distribuye ampliamente por el organismo, acumulándose en las células sanguíneas y otros tejidos, tales como hígado, pulmones, riñones y ojos. Es parcialmente convertida en metabolitos activos por etilación en el hígado y eliminada principalmente por vía renal, en forma invariable en un 23 a 25% aunque también por vía biliar. La excreción es lenta; su vida media de eliminación es de aproximadamente 50 días para la concentración sanguínea total y de 32 días para la plasmática.

La hidroxiclороquina la barrera placentaria y puede aparecer como cloroquina en la leche materna.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a una temperatura inferior a 30 °C en su envase y empaque original. Protegido de la luz y humedad.

PRESENTACIONES

Plaquinol 400 mg Tabletas recubiertas: Caja por 5 tabletas y caja por 30 tabletas.

Plaquinol 200 mg Tabletas recubiertas: Caja por 20 tabletas.

No todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países.

Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Elaborado en:

sanofi-aventis de Colombia, S.A., Carrera 9 N° 30-29/45, Cali - Valle del Cauca - Colombia.

Importado y distribuido por:

Bolivia: Quimiza Ltda. – Q.F. Maysa Claros Paz.

Representante exclusivo en Paraguay: sanofi-aventis Paraguay S.A.

Av. Costanera y Calle 3, Pque. Industrial Barrail, Asunción.

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P y B.S.

Plaquinol 200 mg. Reg. San. M.S.P y B.S. N°: 01517-05-EF.

Director Técnico: Q.F. Jefferson L. Garbin.

Registro Profesional N° 4.372.

Hydroxychloroquine CCDS v8, LRC 10 Diciembre 2013 + CCDS v9, LRC 18 Mayo 2015 + CCDS v10, LRC 27 Octubre 2016 + CCDS v11, LRC 16 Junio 2017

Revisión Local: Julio 2017.