

## **FOLLETO PARA INFORMACION PROFESIONAL**

### **PLAQUINOL® comprimidos recubiertos 200 mg**

#### **Hidroxicloroquina sulfato**

Antirreumático

#### **CÓDIGO ATC: P01BA02**

Antimaláricos, Aminoquinolinas

#### **DESCRIPCIÓN**

La hidroxicloroquina sulfato es un sólido cristalino, incoloro, soluble en agua a lo menos en un 20%. Químicamente corresponde a: 2-[[4-[(7-cloro-4-quinolil) amino] pentil] etilamino] etanol sulfato (1:1). Cada 200 mg de hidroxicloroquina sulfato son equivalentes a 155 mg de hidroxicloroquina base.

#### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de sulfato de hidroxicloroquina. Excipientes: polividona, almidón de maíz, estearato de magnesio, hipromelosa, triacetina, dióxido de titanio, lactosa monohidratada.

#### **INDICACIONES**

##### **Condiciones reumatológicas y dermatológicas:**

- Lupus eritematoso sistémico
- Lupus eritematoso discoide
- Artritis reumatoidea
- Artritis juvenil crónica
- Condiciones dermatológicas causadas o agravadas por la luz solar
- Amebiasis extraintestinal

#### **DOSIS Y ADMINISTRACION**

Solo para administración oral.

Cada dosis debería administrarse con las comidas o con un vaso de leche.

Todas las dosis se refieren al sulfato de hidroxicloroquina, no a su equivalente en base.

##### **Enfermedades reumáticas:**

La hidroxicloroquina es acumulativa en la acción y requerirá de varias semanas para ejercer sus efectos terapéuticos beneficiosos, mientras que los efectos colaterales menores se pueden presentar relativamente temprano. Se pueden requerir varios meses de tratamiento antes de obtener efectos máximos. Si la mejoría objetiva no ocurre en el transcurso de seis meses, se debería suspender la medicación.

**Lupus eritematoso sistémico y discoide:** en adultos, inicialmente 400 a 800 mg diario. Para terapia de mantención 200 a 400 mg diario.

**Artritis reumatoidea:** En adultos, inicialmente 400 a 600 mg diario. Para terapia de mantención, 200 a 400 mg diario.

**Artritis crónica juvenil:** la dosis no debería exceder los 6.4 mg/kg magro de peso corporal (equivalente a 5 mg de droga base) o 400 mg por día, la que sea menor, sin sobrepasar los 400 mg por día.

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

**Amebiasis extraintestinal:** en adultos 800 mg diario por dos días, luego 400 mg por día durante 2 o 3 semanas.

Normalmente se indica una terapia concomitante con un amebicida intestinal.

#### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a los compuestos 4-aminoquinolinas o a cualquiera de los excipientes de la fórmula
- Maculopatía pre-existente
- Tratamiento en niños menores de 6 años ( en razón de que la forma farmacéutica de 200 mg, no se adapta a pesos < 35 kilos)

## **ADVERTENCIAS**

### **Retinopatía**

Antes de iniciar tratamiento de largo plazo, el paciente debe ser evaluado oftalmológicamente, ambos ojos, mediante una oftalmoscopia cuidadosa para agudeza visual, campo visual, visión de colores, y fundoscopia. Luego, el examen debe repetirse al menos 1 vez al año.

La toxicidad retinal es principalmente dosis relacionada. El riesgo de daño retinal es pequeño con dosis diarias hasta de 6,5 mg/kg de peso. El exceder la dosis diaria recomendada aumenta abruptamente el riesgo de toxicidad retinal.

Se debe aumentar la frecuencia de exámenes y adaptarlo al paciente, en los siguientes casos:

- dosis diaria que exceden 6,5 mg/kg peso corporal ideal (recostado). El usar el peso absoluto como guía para la dosificación, puede resultar en sobredosis en el obeso;
- insuficiencia renal
- dosis acumulativa mayor de 200 g;
- ancianos;
- agudeza visual deteriorada.

Si se observa alguna anomalía visual (agudeza visual, visión alterada de colores, campo visual, mácula), la droga debe suspenderse inmediatamente y los pacientes deberían mantenerse bajo observación por una posible progresión de la anomalía. Los cambios retinales (y trastornos visuales) pueden progresar aún después de la suspensión de la terapia. (Ver sección reacciones adversas).

No se recomienda el uso concomitante de hidroxiclolorquina con medicamentos que se sabe inducen toxicidad retinal, como tamoxifeno.

### **Hipoglicemia**

La hidroxiclolorquina ha mostrado que causa hipoglicemia severa, incluyendo pérdida de consciencia que pudiera poner en peligro la vida de pacientes tratados con o sin medicamentos antidiabéticos (ver secciones interacciones y reacciones adversas). Pacientes en tratamiento con hidroxiclolorquina deben ser advertidos del riesgo de hipoglicemia y de los signos y síntomas clínicos asociados. Pacientes que, durante el tratamiento con hidroxiclolorquina, presenten síntomas clínicos sugerentes de hipoglicemia deberán realizarse un control de la glicemia y revisar el tratamiento si fuese necesario.

### **Prolongación del intervalo QT**

La hidroxiclolorquina tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc en pacientes con factores de riesgo específicos.

La hidroxiclolorquina se debe usar con precaución en pacientes con congénita o documentada prolongación del intervalo QT y/o factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT, como:

- enfermedad cardíaca, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio
- condiciones proarrítmicas, por ejemplo, bradicardia (<50 latidos por minuto)
- Antecedentes de disritmias ventriculares.
- hipopotasemia y / o hipomagnesemia no corregida
- durante la administración concomitante con agentes prolongadores del intervalo QT (ver contraindicaciones), ya que esto puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar al aumentar las concentraciones del fármaco. Por lo tanto, la dosis recomendada no debe excederse (ver interacciones y reacciones adversas).

### **Toxicidad cardíaca crónica**

En pacientes tratados con Plaquinol, se han reportado casos de cardiomiopatía con resultado de insuficiencia cardíaca, en algunos casos con consecuencia fatal. (Ver Reacciones Adversas y Sobredosis). Se recomienda monitoreo clínico de signos y síntomas de cardiomiopatía y si ésta aparece, Plaquinol debe ser discontinuado. Se debe considerar toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de la

conducción (bloqueo de rama/ bloqueo atrio-ventricular cardiaco) como también hipertrofia biventricular (ver Reacciones Adversas).

**Otros monitoreos en tratamientos a largo plazo**

Pacientes en tratamientos a largo plazo deben tener recuentos sanguíneos periódicos, y suspender la hidroxiclороquina si se presenta cualquier anomalía (ver Reacciones Adversas).

Todos los pacientes en tratamiento prolongado deben ser sometidos a evaluación periódica de la función músculo esquelética y reflejos tendinosos. Si hay debilidad, la droga debe retirarse.

**Posible riesgo carcinogénico**

Los datos experimentales mostraron un riesgo potencial de inducir mutaciones genéticas. Datos de carcinogenicidad en animales sólo están disponibles para cloroquina, la droga padre, y fue negativo (ver Información no clínica). En los seres humanos, no hay datos suficientes para descartar un mayor riesgo de cáncer en los pacientes que reciben tratamiento de larga duración.

Ha sido reportado comportamiento suicida en casos muy raros en los pacientes tratados con hidroxiclороquina (ver Reacciones Adversas).

Con Plaquinol pueden ocurrir trastornos extrapiramidales.

**PRECAUCIONES**

- Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal, en quienes puede ser necesario reducir la dosis, y también en aquellos con administración concomitante de fármacos que afecten a estos órganos.
- También es necesario tener precaución en pacientes con alteraciones gastrointestinales, neurológicas, o hematológicas y en aquellos que presenten hipersensibilidad a la quinina, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, porfiria y psoriasis.
- Los niños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas, por lo tanto, los pacientes deben mantener este medicamento fuera del alcance de ellos.

**INTERACCIONES**

La administración concomitante de hidroxiclороquina y digoxina puede resultar en aumento en los niveles de digoxina sérica, en consecuencia los niveles de digoxina sérica deben ser monitoreados estrechamente en pacientes que reciban tratamiento concomitante.

Como hidroxiclороquina puede aumentar los efectos del tratamiento hipoglicemiante, puede ser necesario reducción en dosis de insulina o drogas antidiabéticas.

Fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT / con potencial para inducir arritmia cardíaca:

La hidroxiclороquina se debe usar con precaución en pacientes que reciben medicamentos que prolongan el intervalo QT, por ejemplo, antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, algunos antiinfecciosos debido al mayor riesgo de arritmia ventricular (ver contraindicaciones y sobredosis). La halofantrina no debe administrarse con hidroxiclороquina.

Se reportó una elevación en los niveles plasmáticos de ciclosporina, cuando ciclosporina e hidroxiclороquina fueron co-administradas.

Hidroxiclороquina puede disminuir el umbral convulsivo. La co-administración de hidroxiclороquina con otros antimaláricos conocidos por disminuir el umbral convulsivo (ej. mefloquina), puede aumentar el riesgo de convulsiones.

La actividad de medicamentos antiepilépticos también puede reducirse cuando se co-administran con hidroxiclороquina.

Se ha informado en un estudio de interacción de dosis única, que cloroquina reduce la biodisponibilidad de praziquantel. Se desconoce si un efecto similar ocurrirá cuando se co-administra hidroxiclороquina y praziquantel. Por extrapolación, debido a las semejanzas estructurales y en los parámetros

farmacocinéticos entre hidroxiclороquina y cloroquina, se puede esperar un efecto similar con hidroxiclороquina.

Existe un riesgo teórico de inhibición de la actividad intracelular de  $\alpha$ -galactosidasa cuando se co-administra hidroxiclороquina con agalsidasa.

### **EMBARAZO**

Para hidroxiclороquina sólo se dispone de datos preclínicos limitados, por lo que considerado la similitud de estructura y propiedades farmacológicas entre cloroquina e hidroxiclороquina se consideran los datos de cloroquina. Estudios en animales con cloroquina, la toxicidad del desarrollo embrionario fetal se mostró a dosis muy altas, dosis supra terapéuticas (entre 250 y 1500 mg / kg de peso corporal). Datos preclínicos de cloroquina muestran un riesgo potencial de genotoxicidad en algunos sistemas de prueba.

Cuando se usa hidroxiclороquina en terapia a largo plazo con altas dosis, no ha observado en los estudios un aumento estadísticamente significativo del riesgo de malformaciones congénitas o malos resultados en embarazo.

Se debe evitar el uso de la hidroxiclороquina durante el embarazo, salvo cuando, en la opinión del médico, los potenciales beneficios individuales del tratamiento sobrepasen los potenciales riesgos.

### **LACTANCIA**

La hidroxiclороquina se excreta en la leche materna (menos del 2% de la dosis materna después de la corrección del peso corporal).

Hay datos muy limitados sobre la seguridad en el lactante amamantado durante el tratamiento a largo plazo con hidroxiclороquina; el médico prescriptor debe evaluar los riesgos y beneficios potenciales del uso durante la lactancia, según la indicación y la duración del tratamiento.

### **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 hidroxiclороquina produzca alteraciones en la acomodación y cause visión borrosa.

### **REACCIONES ADVERSAS**

*La frecuencia de reacciones adversas se define usando la escala CIOMS: muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ); frecuentes ( $\geq 1$  y  $< 10\%$ ); infrecuentes ( $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ); raros ( $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ); muy raros ( $< 0,01\%$ ); se desconoce frecuencia (de la información disponible no se puede estimar).*

#### **Trastornos oculares**

*Frecuente:* Visión borrosa debido a alteraciones en la acomodación, ésta es dosis dependiente y reversible.

*Infrecuente:* Retinopatía con cambios en la pigmentación y defectos del campo visual. En su forma temprana, al suspender el tratamiento con hidroxiclороquina es reversible. Si se permite que se desarrolle, puede haber riesgo de progresión aún después de la suspensión del tratamiento.

Pacientes con cambios retinales pueden ser asintomáticos en un comienzo, o pueden tener visión escotomatosa tipo anillos paracentrales, pericentrales, escotoma temporal, y visión anormal de colores.

Han sido reportados cambios corneales, incluyendo edema y opacidades. Estos pueden ser asintomáticos o bien causar alteraciones como halos, visión borrosa, o fotofobia. Pueden ser transitorios o reversibles al suspender el tratamiento.

*Se desconoce frecuencia:* Se han reportado casos de maculopatías y degeneración macular y pueden ser irreversibles.

#### **Trastornos cutáneos y subcutáneos**

*Frecuentes:* Rash cutáneo; prurito

*Infrecuentes:* Cambios en la pigmentación de la piel y mucosas, decoloración del cabello, alopecia.

Estos efectos generalmente se resuelven rápido al suspender el tratamiento.

*Se desconoce frecuencia:* Erupciones bulosas incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica. Rash a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), fotosensibilidad y dermatitis exfoliativa, pustulosis exantémica generalizada aguda.

Ésta última debe ser distinguida de psoriasis, a pesar de que hidroxiclороquina puede precipitar ataques de psoriasis. Puede estar asociada con fiebre e hiperleucocitosis. El resultado es generalmente favorable luego de la suspensión de la droga.

**Trastornos gastrointestinales**

*Muy frecuentes:* Dolor abdominal, náuseas

*Frecuentes:* Diarrea, vómitos

Estos síntomas se resuelven usualmente de manera inmediata al disminuir la dosis o suspender el tratamiento.

**Efectos sobre el SNC**

*Frecuente:* Cefalea

*Infrecuente:* Mareos

*Se desconoce frecuencia:* Convulsiones.

Trastornos extrapiramidales tal como distonía, disquinesia, temblor (ver Advertencias).

**Trastornos psiquiátricos**

*Frecuente:* Labilidad afectiva

*Infrecuente:* Nerviosismo.

*Se desconoce frecuencia:* Psicosis, comportamiento suicida.

**Trastornos del oído y del laberinto**

*Infrecuente:* Vértigo, tinnitus.

*Se desconoce frecuencia:* Pérdida auditiva

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

*Infrecuente:* Trastornos sensitivo-motores.

*Se desconoce frecuencia:* Miopatía músculo esquelética o neuromiopatía conducentes a debilidad progresiva y atrofia de los grupos musculares proximales.

La miopatía puede ser reversible luego de discontinuar la droga, pero la recuperación puede tardar meses.

Depresión de los reflejos tendinosos y estudios de conducción nerviosa anormal.

**Trastornos cardiacos:**

*Se desconoce frecuencia:* Cardiomiopatía que puede resultar en insuficiencia cardíaca y en algunos casos con resultado fatal. (Ver Precauciones y Sobredosis). Se debe considerar 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.

Prolongación del intervalo QT en pacientes con factores de riesgo específicos, que pueden provocar arritmia (torsade de pointes, taquicardia ventricular) (ver contraindicaciones y reacciones adversas)

**Trastornos hematológicos y linfáticos**

*Se desconoce frecuencia:* Depresión de la médula ósea—anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia.

**Trastornos del metabolismo y nutrición**

*Frecuente:* Anorexia

*Se desconoce frecuencia:* Hipoglicemia

La hidroxiclороquina puede exacerbar la porfiria.

**Trastornos hepatobiliares**

*Infrecuente:* Pruebas anormales de función hepática

*Se desconoce frecuencia:* Falla hepática fulminante.

**Trastornos del sistema inmunológico**

*Se desconoce frecuencia:* Urticaria, angioedema, broncoespasmo.

**SOBREDOSIS**

**Signos y síntomas**

La sobredosis con 4-aminoquinolinas es peligrosa, particularmente en los niños, dosis tan pequeñas como 1–2 g han probado ser fatales.

Los síntomas de sobredosis pueden incluir cefalea, disturbios visuales, falla cardiovascular, convulsiones, hipokalemia, trastornos del ritmo y conducción, incluyendo prolongación del intervalo QT, torsade de pointes, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, complejo QRS de ancho aumentado,

bradiarritmias, ritmo nodal, bloqueo auriculoventricular, seguido por un súbito paro cardio-respiratorio potencialmente fatal. Como estos efectos pueden aparecer muy cercanos a la sobredosis, se requiere inmediata atención médica.

**Manejo**

El estómago debe ser vaciado inmediatamente, ya sea por emesis o lavado gástrico. El carbón activado en una dosis de a lo menos cinco veces la de la sobredosis estimada, puede inhibir la absorción si se introduce en el estómago por intubación luego del lavado gástrico, y dentro de los 30 minutos post-ingestión de la sobredosis.

Se debería considerar la administración parenteral de diazepam, ya que hay estudios que han reportado su efecto beneficioso en revertir la cardiotoxicidad de la cloroquina.

Se debe instituir, en la medida necesaria, soporte respiratorio y manejo del shock.

**FARMACOLOGÍA**

**Farmacodinamia**

El Plaquinol es un antimalárico de síntesis de la clase de las amino-4-quinolinas. Es utilizado en el tratamiento de la artritis crónica. Su acción antiinflamatoria está probablemente ligada a la estabilización de las membranas lisosomales, lo cual impide la liberación de enzimas lisosomales hidrolíticas. Al inhibir las reacciones del complemento, influye sobre las reacciones inmunológicas (por ej. las reacciones entre antígeno y anticuerpo). Las 4-amino-quinolinas tienen la propiedad de bloquear los grupos SH e inhibir así las enzimas (proteasas y colagenasas).

El Plaquinol es utilizado también en el tratamiento del lupus eritematoso y en las fotodermatosis. El efecto fotoprotector se debe a la disminución de la sensibilidad cutánea a los rayos ultravioletas.

**Farmacocinética**

El Plaquinol es rápidamente absorbido a nivel del segmento terminal del íleon. La absorción aumenta si se ingiere durante las comidas. Tres horas después de una dosis oral de 400 mg de Plaquinol (310 mg de hidroxiclороquina base) la tasa plasmática máxima es del orden de 80 µg/l y se mantiene a nivel terapéutico (10 µg/l o más) durante 72 horas. La concentración plasmática aumenta fuertemente en el curso de la primera semana. El punto de saturación se alcanza entre la tercera y cuarta semana de tratamiento. Alrededor del 50-65% de la cloroquina se liga a las proteínas plasmáticas. Se concentra, en función de la dosis administrada en numerosos tejidos y órganos especialmente a nivel cutáneo y en las estructuras articulares. Puede constatarse presencia de una 4-amino-cloroquina en los tejidos durante las semanas y los meses que siguen a la suspensión del tratamiento.

El Plaquinol atraviesa la barrera placentaria y difunde a la leche materna.

Se metaboliza parcialmente en desetilhidroxiclороquina, desetilcloroquina y bisdesetilcloroquina.

La cinética de eliminación sigue un modelo bicompartimental. Su vida media plasmática es de alrededor 72 horas. Cerca del 60% de la dosis oral de cloroquina o de hidroxiclороquina es eliminada por vía urinaria, alrededor del 10% por vía fecal y el 30 % restante por vía cutánea. Por vía urinaria, la hidroxiclороquina es excretada en un 13% como metabolitos y en un 87% no metabolizada.

No hay estudios controlados en los niños y en insuficiencia renal.

**PRESENTACION**

Envases con 30 comprimidos recubiertos.

---

Mayor información disponible en el Departamento Médico de Sanofi, teléfono 22 3667000