



## **PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR**

### **PLAQUENIL® HIDROXICLOROQUINA SULFATO 200 mg Comprimidos recubiertos**

Vía oral

Venta bajo receta

Industria Española

#### **FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Hidroxicloroquina sulfato

200 mg

*Excipientes:*

Lactosa, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Polividona K25, Hipromelosa, Macrogol 4000, Dióxido de titanio, Lactosa monohidrato.

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

##### **CLASIFICACIÓN ATC: P01BA02**

Droga de acción antimalárica, también recomendada para el tratamiento de la artritis reumatoidea, artritis crónica juvenil, lupus eritematoso discoide y sistémico, fotodermatosis.

#### **INDICACIONES**

**Lupus eritematoso y artritis reumatoidea:** el sulfato de hidroxicloroquina se usa para el tratamiento del lupus eritematoso (discoide crónico y sistémico) y artritis reumatoidea crónica y aguda, especialmente en pacientes que padeciendo estas enfermedades no responden satisfactoriamente a drogas con menores efectos secundarios.

**Malaria:** la hidroxicloroquina está indicada en el tratamiento y supresión de ataques agudos de malaria. Como el sulfato de cloroquina, el sulfato de hidroxicloroquina es muy activo contra las formas eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* y formas de *P. falciparum* (pero no contra los gametocitos de *P. falciparum*).

El sulfato de hidroxicloroquina no previene una recaída en pacientes con malaria "vivax" o "malariae". Asimismo, logra interrumpir ataques agudos y prolongar significativamente el intervalo entre el tratamiento y la recaída. En pacientes con malaria "falciparum" suprime el ataque agudo y cura la infección por completo, salvo cuando se trata de alguna forma de *P. falciparum* resistente a la droga.

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

##### **Acción farmacológica**

PLAQUENIL® 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).

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



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

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

### **Farmacocinética**

PLAQUENIL® 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 PLAQUENIL® (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 tercer 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 la presencia de una 4-amino-cloroquina en los tejidos durante las semanas y los meses que siguen a la suspensión del tratamiento.

PLAQUENIL® atraviesa la barrera placentaria y difunde a la leche materna.

Se metaboliza parcialmente en desetilhidroxiclороquina, desetilclороquina y bisdesetilclороquina.

La cinética de eliminación sigue un modelo bicompartimental. Su vida media plasmática es de alrededor de 72 horas. Cerca del 60% de la dosis oral de cloroquina o de hidroxiclороquina son eliminadas 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 la insuficiencia renal.

### **POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN - MODO ADMINISTRACIÓN**

Un comprimido de 200 mg de sulfato de hidroxiclороquina es equivalente a 155 mg de base.

La posología será establecida por el médico en función del proceso a tratar y las características del paciente. Como orientación se sugiere:

#### **ARTRITIS REUMATOIDEA**

El sulfato de hidroxiclороquina tiene acción acumulativa, y se requieren varios meses para observar sus efectos terapéuticos beneficiosos, mientras que los efectos secundarios menores pueden aparecer relativamente pronto. Es probable que se necesiten varios meses de tratamiento para obtener resultados máximos. En caso de que no exista mejoría notoria en el término de seis meses (inflamación reducida en las articulaciones, mejor movilidad) se deberá



suspender la droga. No se ha comprobado que la droga resulte inocua en el tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil.

- **Dosis inicial**

Adultos: entre 400 y 600 mg (310 mg y 465 mg de base) diariamente, en las comidas o con un vaso de leche. En un pequeño porcentaje de pacientes pueden observarse efectos colaterales problemáticos que demandarán la reducción de la dosis inicial. Más tarde, de 5 a 10 días aproximadamente, se podrá aumentar la dosis hasta alcanzar el nivel de respuesta óptimo, generalmente sin que se repitan los efectos colaterales.

- **Dosis de mantenimiento**

Cuando se logra una buena respuesta (generalmente 4 a 12 semanas después) se reduce la dosis en un 50% y se sigue con el nivel usual para mantenimiento que oscila entre los 200 mg y los 400 mg diarios (= 155 mg a 310 mg de base). La droga siempre debe tomarse con un vaso de leche o en la comida.

En caso de recaída posterior a la suspensión de la medicación, se debe reanudar el tratamiento o continuarlo a intervalos, si no existen contraindicaciones a nivel ocular o de otro tipo.

## **MALARIA**

### **Profilaxis**

- **Adultos:** 400 mg (310 mg iniciales) suministrados exactamente el mismo día de cada semana.
- **Niños:** la dosis profiláctica es de 5 mg de base por kg de peso corporal, no debe exceder la dosis para adultos, independientemente del peso del niño.

Es conveniente iniciar la terapia de supresión 2 semanas antes de la exposición.

Los adultos pueden recibir una dosis doble de 800 mg (620 mg de base) y los niños de 10 mg de base/kg de peso corporal, en los dos casos dividida en dos tomas, la segunda después de seis horas.

La terapia de supresión se continúa 4 semanas después de abandonar el área endémica.

### **Tratamiento del ataque agudo**

**Adultos:** inicial 800 mg (620 mg de base), seguida de 400 mg (310 mg de base), a las 6 a 8 horas y 400 mg/día durante los 2 días siguientes (total 2 g de sulfato de hidroxiquina ó 1,55 g de base). También es eficaz suministrar una dosis única de 800 mg (620 mg de base).

La dosis para adultos puede ser calculada también sobre la base del peso corporal, éste método es preferible para infantes y niños. Se administra un total de 25 mg de base por kg de peso corporal en tres días, como se detalla:

*Primera dosis:* 10 mg de base por kg (pero sin exceder la dosis única de 620 mg de base).

*Segunda dosis:* 5 mg de base por kg (pero sin exceder la dosis única de 310 mg de base), seis horas después de la primera dosis.

*Tercera dosis:* 5 mg de base por kg, 18 horas después de la segunda dosis.

*Cuarta dosis:* 5 mg de base por kg, 24 horas después de la tercera dosis.

Para lograr la cura definitiva de la malaria (*vivax o malariae*) es necesaria una terapia concomitante con un compuesto de 8-aminoquinolina.

## **LUPUS ERITEMATOSO**

Inicialmente la dosis promedio en adultos es de 400 mg (310 mg de base) una o dos veces por día. Puede continuar varias semanas o meses de acuerdo con la respuesta del paciente. Para tratamientos prolongados seguir con una dosis menor de 200 mg a 400 mg (= 155 mg a 310 mg de base) diarios.



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

### **CONTRAINDICACIONES**

PLAQUENIL® está contraindicado en casos de hipersensibilidad a las 4-aminoquinolinas, de anemia hemolítica, de porfiria (puede precipitar una crisis severa) y de deficiencia de glucosa-6-deshidrogenasa. PLAQUENIL® será suprimido al aparecer los primeros síntomas de agranulocitosis, de anemia aplásica, de trombocitopenia o de leucopenia (a menos que estas anomalías estén ligadas al paludismo). PLAQUENIL® no debe ser administrado a pacientes con una retinopatía preexistente, un campo visual reducido, maculopatía preexistente del ojo o que sufren miastenia gravis o psoriasis (puede agravar el cuadro). Tampoco debe ser administrado a niños pequeños menores de 6 años de edad (los comprimidos para niños de 200 mg no se adaptan para un peso < 35 kg).

Dado que el fosfato de cloroquina está asociado a daño coclear cuando se lo toma en altas dosis durante el embarazo, el sulfato de hidroxicloroquina no deberá por lo tanto ser usado en esa condición a menos que el médico considere que el beneficio lo justifica (ver Embarazo).

### **ADVERTENCIAS**

#### Retinopatía

Previo a comenzar el tratamiento a largo plazo con sulfato de hidroxicloroquina los pacientes deberán ser examinados en ambos ojos mediante oftalmoscopia para agudeza visual, campo visual central y test de visión de los colores y fundoscopia. Luego, la evaluación deberá repetirse por lo menos anualmente. Estos exámenes deben ser realizados más frecuentemente y adaptado a cada paciente en las siguientes situaciones:

- Dosis diaria que excede los 6,5 mg/kg de peso corporal ideal (delgado). El peso corporal absoluto usado como guía de dosificación puede resultar en una sobredosis en una persona obesa.
- Insuficiencia renal o hepática
- Dosis acumulativa mayor de 200 g
- Ancianos, ya que es difícil distinguir las alteraciones visuales propias de la edad de la retinopatía inducida por este medicamento
- Agudeza visual alterada

A fin de tener un punto de referencia para ser comparados una vez que se haya indicado el tratamiento con la droga, para poder descartar o no su relación con la misma, los estudios a realizar son: agudeza visual, fundoscopia, examen de campo visual con objetivo rojo, examen con lámpara de hendidura, electroretinograma. Los métodos recomendados para el diagnóstico precoz de la retinopatía por cloroquina son los siguientes: examen fundoscópico de la mácula para detectar cualquier cambio en la pigmentación o pérdida del reflejo de la fovea, examen del campo visual central con un objeto rojo pequeño de prueba para detectar escotoma peri o para central, o determinar los umbrales de la retina a la luz roja. Los exámenes oftalmológicos deben repetirse al menos cada 3 meses y deberán incluir el test de agudeza visual, cuidadoso control oftalmoscópico y de campo visual con objeto rojo.

Si se observara alguna anomalía en la agudeza visual, el campo visual o las áreas maculares de la retina o algún síntoma de la visión, que no puedan deberse a dificultades de adaptación u opacidad en la corrección, la droga será suspendida inmediatamente y el paciente permanecerá bajo observación estricta para detectar cualquier avance en los



trastornos mencionados. Cambios en la retina (y alteraciones visuales) pueden progresar incluso después del cese de la terapia (ver Reacciones adversas).

No se recomienda el uso concomitante de hidroxicloroquina con otras drogas con conocida inducción de toxicidad retinal, como el tamoxifeno.

La toxicidad retinal se encuentra en gran parte relacionada con la dosis. El riesgo de toxicidad retinal, aumenta bruscamente cuando se excede la dosis máxima recomendada.

#### Hipoglucemia

Se ha demostrado que la hidroxicloroquina causa hipoglucemia severa, incluyendo pérdida de conciencia que podría ser potencialmente mortal en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos (ver Interacciones y Reacciones adversas). Los pacientes tratados con hidroxicloroquina deben ser advertidos sobre el riesgo de hipoglucemia y los signos y síntomas clínicos asociados. Los pacientes que presenten síntomas clínicos que sugieran hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxicloroquina deben controlar su nivel de glucosa sanguínea y rever el tratamiento cuando sea necesario.

#### Prolongación del intervalo QT

La hidroxicloroquina tiene el potencial de prolongar el intervalo QT en pacientes con factores de riesgo específicos.

La hidroxicloroquina debe usarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido según historial médico y/o que presenten factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT tales como:

- Enfermedad cardíaca, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto al miocardio.
- Condiciones pro-arritmicas, por ejemplo, bradicardia (< 50 lpm).
- Historial de arritmias ventriculares.
- Hipocalcemia y/o hipomagnesemia no corregidas.
- Durante la administración concomitante de agentes que prolongan el intervalo QT (ver Interacciones) ya que esto podría ocasionar un incremento en el riesgo de arritmias ventriculares.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar al incrementarse la concentración del fármaco. Por lo tanto, la dosis recomendada no debe excederse.

#### Toxicidad cardíaca crónica

Han sido reportados en pacientes tratados con PLAQUENIL® casos de cardiomiopatía que resultaron en insuficiencia cardíaca, en algunos casos con desenlace fatal, (ver Reacciones adversas y Sobredosificación). Se recomienda control clínico para detectar signos y síntomas de cardiomiopatía y en caso de desarrollo de cardiomiopatía se debe discontinuar el tratamiento con PLAQUENIL®. Debe considerarse toxicidad crónica cuando se diagnostiquen trastornos de la conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco aurículo-ventricular), así como hipertrofia biventricular (ver Reacciones adversas).

PLAQUENIL® prolonga el intervalo QT. En pacientes que toman PLAQUENIL® han sido reportados casos de arritmia ventricular y Torsades de Pointes (ver Sobredosificación). Por lo tanto, PLAQUENIL® no debe administrarse con otras drogas que puedan prolongar el intervalo QT (ver Interacciones).

#### Otros monitoreos en tratamientos a largo plazo

Los pacientes tratados con terapia a largo plazo deberán realizarse periódicos recuentos de sangre, y la hidroxicloroquina debe interrumpirse si se observaran alteraciones (ver: Reacciones adversas). Todos los pacientes en tratamiento a largo plazo deben ser sometidos a examen periódico de la función del músculo esquelético y de los reflejos tendinosos. Si aparece debilidad, la droga debe ser interrumpida (ver Reacciones adversas).

#### Posible riesgo carcinogénico



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

#### Neuropatía y miopatía proximal

Han sido reportadas miopatía del músculo esquelético o neuropatía, llevando a debilidad y atrofia progresiva de los grupos de músculos proximales, disminución de los reflejos tendinosos y conducción nerviosa anormal.

#### Mujeres en edad reproductiva

Antes de iniciar el tratamiento, se debe prestar especial atención a mujeres en edad reproductiva, que no utilicen un método anticonceptivo seguro. (ver Embarazo y lactancia)

Ha sido reportado comportamiento suicida en casos muy raros en los pacientes tratados con hidroxicloroquina.

Pueden ocurrir desórdenes extrapiramidales con Plaquenil®.

#### Trastornos hematológicos

Se han descrito alteraciones hematológicas como agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia asociadas con derivados de 4-aminoquinolina (ver Reacciones adversas). Por lo 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. Plaquenil debe administrarse con precaución a pacientes con desórdenes sanguíneos.

#### Tratamiento de la malaria

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 hidroxicloroquina y si están presentes producirán recaídas a menos que dichas formas alojadas en el hígado (hipnozoitos hepáticos) se erradiquen con primaquina (cura radical) (ver Propiedades farmacodinámicas).

Asimismo, la hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina para la profilaxis y tratamiento de la malaria causada por Plasmodium falciparum (ver Propiedades farmacodinámicas).

#### **Conducción de maquinarias y vehículos:**

Se puede producir deterioro de la acomodación visual después de iniciado el tratamiento por lo que se debe advertir a los pacientes que manejan vehículos o maquinaria en general.

#### **PRECAUCIONES**

Se deberá poner atención a la reducción de la dosificación en pacientes con funcionamiento renal y hepático dañado severamente, pacientes con alcoholismo, así como también en aquellos que estén tomando medicamentos que se sabe afectan estos órganos. (ver Interacciones). 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.

Debe administrarse con precaución a pacientes con desórdenes gastrointestinales, neurológicos (en especial en pacientes con historial de epilepsia) sensibles a la quinina.

#### **INTERACCIONES**

##### Interacciones farmacodinámicas

Como la hidroxicloroquina puede potenciar los efectos de un tratamiento hipoglucemiante, una disminución en la dosis de insulina o antidiabéticos puede ser requerido.



### Medicamentos que se sabe que prolongan 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 (amiodarona), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos (ej. fenotiazinas), algunos antiinfecciosos (ej. Moxifloxacina), otros antimaláricos (ej. artemeter, lumefantrina, mefloquina, tacrolimus) debido a un mayor riesgo de arritmia ventricular (ver Advertencias y Reacciones Adversas). Halofantrina no debe administrarse con hidroxiclороquina.

La hidroxiclороquina puede bajar el umbral convulsivo. La administración concomitante de hidroxiclороquina con otros antipalúdicos que disminuyan el umbral convulsivo (por ejemplo, mefloquina) puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Además, la actividad de los fármacos antiepilépticos podría verse afectada si se coadministra con hidroxiclороquina.

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

Debido al potencial de causar trastornos de la sangre y el sistema linfático, otros medicamentos con reacciones adversas similares deben usarse con precaución.

Dapsona: el uso simultáneo puede incrementar el riesgo de reacciones hemolíticas. Se debe monitorear estrechamente cualquier signo o síntoma de hemólisis, especialmente en pacientes con deficiencia de Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa (G6PD), metahemoglobina reductasa o con hemoglobina M.

El sulfato de hidroxiclороquina puede también estar sujeto a varias de las interacciones atribuidas a la cloroquina aun cuando no hayan aparecido las comunicaciones específicas. Estas incluyen: potenciación de su acción bloqueante directa a nivel de la unión neuromuscular por antibióticos aminoglucósidos, aparición de síntomas de miastenia gravis, antagonismo del efecto de la neostigmina y piridostigmina, reducción de la respuesta a la inmunización primaria de la rabia.

PLAQUENIL® no debe ser prescrito a personas que toman medicamentos hepatotóxicos ni debe ser asociado a un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO). Las sustancias que provocan una sensibilización o una dermatitis (por ej. la fenilbutazona o las sales de oro) deben, si es posible, ser evitadas en los pacientes bajo tratamiento con PLAQUENIL®.

### Interacciones farmacocinéticas

El sulfato de hidroxiclороquina incrementa los niveles de digoxina en plasma: los niveles séricos de digoxina deben ser estrechamente monitoreados en pacientes que recibieron terapia concomitante.

Ha sido informado un aumento del nivel de ciclosporina en plasma cuando se administró concomitantemente ciclosporina con hidroxiclороquina.

En un estudio de interacción de dosis única, se ha reportado que la cloroquina reduce la biodisponibilidad de praziquantel. No se sabe si existe un efecto similar cuando se coadministra hidroxiclороquina con praziquantel. Por extrapolación, debido a las similitudes en la estructura y los parámetros farmacocinéticos entre hidroxiclороquina y cloroquina, se puede esperar un efecto similar con hidroxiclороquina.

Si el paciente esta dosificado con antiácidos o caolín, deberán pasar 4 horas, para la toma de sulfato de hidroxiclороquina (los antiácidos reducen su absorción).

-Betabloqueantes: la hidroxiclороquina disminuyó el metabolismo del metoprolol, por lo que se recomienda precaución con otros sustratos de CYP2D6.



El sulfato de hidroxiclороquina puede también estar sujeto a varias de las interacciones atribuidas a la cloroquina aun cuando no hayan aparecido las comunicaciones específicas. Estas incluyen: incremento de su concentración en sangre por inhibición de su metabolismo por la cimetidina.

#### **EMBARAZO Y LACTANCIA**

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, mostraron toxicidad embriofetal, a dosis muy altas, supraterapéuticas (entre 250 y 1500 mg/kg de peso corporal). Los datos preclínicos muestran un riesgo potencial de genotoxicidad en algunos sistemas de prueba.

En humanos, a las dosis recomendadas para la profilaxis y el tratamiento de la malaria con cloroquina, el uso de cloroquina en mujeres embarazadas fue seguro. Los estudios observacionales, así como un metaanálisis, que incluye estudios prospectivos con gran exposición, no han mostrado un riesgo aumentado de malformaciones congénitas o malos resultados en el embarazo.

Para hidroxiclороquina, cuando es utilizada en tratamiento a largo plazo con altas dosis para enfermedades autoinmunes: Los estudios observacionales, así como un metaanálisis que incluye estudios prospectivos con prolongada exposición, no se ha observado un aumento estadísticamente significativo del riesgo de malformaciones congénitas o de malos resultados en el embarazo.

Categoría de embarazo D. Existen evidencias de riesgo para el feto humano, debido a que el fosfato de cloroquina (derivado químicamente emparentado) administrado a altas dosis durante el embarazo ha producido lesiones en el oído interno. PLAQUENIL® no debe ser administrado durante el embarazo, salvo indicación expresa del médico tratante quien deberá ponderar adecuadamente la relación beneficio-riesgo individual.

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

Aplica únicamente para la indicación de malaria:

La lactancia es posible en caso de recibir un tratamiento curativo para malaria. Aunque la hidroxiclороquina se excreta en la leche materna, la cantidad es insuficiente para conferir cualquier protección contra la malaria al bebé. Se requiere una quimioprofilaxis para el lactante.

Existen datos muy limitados sobre la seguridad del lactante durante el tratamiento a largo plazo con hidroxiclороquina; el médico prescriptor deberá evaluar los riesgos potenciales y los beneficios del uso durante la lactancia, de acuerdo con la indicación y duración del tratamiento.

#### **Niños**

Los niños parecen ser especialmente sensibles a los efectos de los derivados de 4-aminoquinolina. Por tanto, hidroxiclороquina debe utilizarse con precaución en ellos.

Este medicamento debe ser mantenido fuera del alcance de los niños.

La sobredosis con 4-aminoquinolinas es particularmente peligrosa en niños, se ha probado que 1 a 2 gramos es fatal.

Los niños no deben ser tratados por más de 6 meses.





Plaquenil no debe ser administrado a niños pequeños menores de 6 años de edad (los comprimidos para niños de 200 mg no se adaptan para un peso < 35 kg).

## **REACCIONES ADVERSAS**

**Se utilizan las siguientes categorías de frecuencia CIOMS, cuando corresponde:**

**Muy común  $\geq 10\%$ ; Común  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; Poco común  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ; Raro  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; Muy raro  $< 0,01\%$ , Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos existentes).**

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

Desconocida: depresión de la médula ósea, anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia (hemólisis en individuos con déficit de glucosa-6 fosfato-deshidrogenasa).

### **Trastornos del sistema inmune:**

Desconocida: urticaria, angioedema y broncoespasmo.

### **Trastornos metabólicos y nutricionales:**

Común: anorexia.

Desconocida: hipoglucemia.

Hidroxiclороquina puede exacerbar la porfiria.

### **Trastornos psiquiátricos:**

Común: inestabilidad afectiva.

Poco común: nerviosismo.

Desconocida: psicosis, comportamiento suicida.

### **Trastornos del sistema nervioso:**

Común: cefaleas.

Poco común: vértigo.

Desconocido: convulsiones, desórdenes extrapiramidales como distonía, disquinesia y temblor (ver Advertencias)

Irritabilidad, pesadillas, nistagmo, ataxia.

### **Trastornos oculares:**

Común: visión borrosa debido a una perturbación de la acomodación que es dependiente de la dosis y reversible.

Poco común: retinopatía, con cambios en la pigmentación y defectos en el campo visual.

En su forma primitiva, parece reversible con la suspensión de la hidroxiclороquina. Si se permite su desarrollo, puede haber un riesgo de progresión incluso después de la suspensión del tratamiento.

Los pacientes con alteraciones en la retina pueden ser asintomáticos inicialmente, o pueden tener escotoma pericentral, paracentral o central con disminución de la agudeza visual y visión anormal de los colores.

Cambios en la córnea, incluyendo edema, opacidades puntiformes o lineales, han sido reportados. Los trastornos corneanos, con o sin síntomas (visión borrosa, visión en halos, fotofobia), pueden ser transitorios o reversibles con la suspensión del tratamiento.

Desconocida: Han sido reportados casos de maculopatías y degeneración macular y pueden ser irreversibles.

*Cuerpo ciliar:* pueden presentarse trastornos del cuerpo ciliar manifestados por dificultades en la acomodación y visión borrosa; esta reacción es dosis dependiente y suele ser reversible con la interrupción del tratamiento.



**Córnea:** disminución de la sensibilidad corneana. Los depósitos corneanos pueden aparecer dentro de las tres semanas de iniciado el tratamiento. La incidencia de trastornos corneanos parece ser considerablemente menor con hidroxiclороquina que con cloroquina.

**Retina:** edema macular, atrofia y anomalías en la pigmentación (aparición de “ojos de toro”), pérdida del reflejo foveal, aumento en el tiempo de recuperación macular luego de la exposición a la luz brillante (test de foto-stress), aumento del umbral retiniano para luz roja en áreas retinianas macular, paramacular y periférica. Otras alteraciones fundoscópicas incluyen palidez y atrofia del disco corneal, atenuación de arteriolas retinianas, trastornos pigmentarios finamente granulares en retina periférica y prominencia del patrón coroidal en estadios avanzados.

**Defectos del campo visual:** raramente achicamiento del campo visual. Los trastornos más comunes atribuibles a retinopatía incluyen dificultades para ver o leer (palabras, letras o partes de objetos), fotofobia, visión borrosa en la visión a distancia, faltantes u oscurecimientos de visión en campo visual central y periférico, destellos. La retinopatía parece ser dosis dependiente y se ha presentado dentro de varios meses (raramente) a varios años después de la discontinuación del tratamiento antimalárico. No se ha evidenciado durante el uso prolongado de compuestos 4-aminoquinolínicos en esquemas posológicos semanales para supresión de malaria. Los pacientes con alteraciones retinianas pueden ser sintomáticos o asintomáticos. Raramente pueden presentarse visión escotomatosas o trastornos del campo visual sin cambios evidentes a nivel retiniano. La retinopatía puede progresar aún después de la discontinuación del tratamiento. Los escotomas paracentrales para objetos rojos (algunas veces denominados “premaculopatía”) son indicativos de trastorno retiniano inicial y habitualmente revierten con la interrupción del tratamiento. Un número reducido de casos de trastornos retinianos han sido reportados en pacientes que sólo habían recibido hidroxiclороquina. Habitualmente se manifiestan por alteraciones de pigmentación retiniana que son evidentes en el examen oftalmológico; en algunas circunstancias también se presentan alteraciones del campo visual. Se ha reportado un caso raro de pérdida de la visión que se inició un año después de la discontinuación del tratamiento. En consecuencia, se deben realizar controles oftalmológicos antes, durante y después del tratamiento con PLAQUENIL® (cada 3 - 6 meses).

**Trastornos del oído y laberínticos:**

Poco común: vértigo, tinnitus.

Desconocida: pérdida de audición.

**Trastornos cardíacos:**

Desconocido: prolongación del intervalo QT en pacientes con factores de riesgo específicos, lo que podría provocar arritmia (*torsade de pointes*, taquicardia ventricular) (ver Contraindicaciones y Reacciones adversas), cardiomiopatía que puede resultar en insuficiencia cardíaca, en algunos casos con desenlace fatal, (ver Precauciones y Sobredosificación).

Debe considerarse toxicidad crónica cuando se diagnostique trastorno de la conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular. La suspensión de la droga puede conducir a la recuperación.

Hipotensión, modificaciones del ECG, bloqueo auriculoventricular (reportada raramente con altas dosis de hidroxiclороquina).

**Trastornos gastrointestinales:**

Muy común: náuseas, dolor abdominal.

Común: diarrea, vómitos.



Estos síntomas generalmente se resuelven de inmediato con reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

Malestar estomacal, retorcijones.

**Trastornos hepatobiliares:**

Poco común: pruebas anormales de funcionamiento hepático.

Desconocida: falla hepática fulminante.

Raramente elevación de las transaminasas.

**Trastornos de piel y del tejido subcutáneo:**

Común: erupciones en la piel, prurito

Poco común: cambios de la pigmentación de la epidermis y mucosas, alopecia y encanecimiento (estos efectos desaparecen con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento).

Desconocida: Erupción bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG).

PEAG debe distinguirse de la psoriasis, si bien la hidroxycloquina puede precipitar ataques de psoriasis. Puede estar asociada con fiebre e hiperleucocitosis. El resultado es generalmente favorable después de suspender la droga.

Enrojecimiento, exantema (urticariano, morbiliforme, liquenoide, maculopapular, purpúrico, eritema anular centrífugo).

Puede provocar porfiria y psoriasis no sensible a la luz.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:**

Poco común: trastorno sensoriomotriz.

Desconocida: miopatía o neuromiopatía que llevan a debilidad y atrofia de grupos musculares proximales los cuales pueden estar asociados a cambios sensitivos leves, depresión de reflejos tendinosos y anomalías en estudios de la conducción nerviosa.

La miopatía puede revertirse tras la interrupción del tratamiento, pero la recuperación puede tardar muchos meses.

Parálisis de músculo esquelético,

**Reacciones varias:** pérdida de peso, lasitud, y psoriasis no fotosensible.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

Se ha probado recuperación después de la ingestión de 36 comprimidos, mientras que una dosis de 54 comprimidos es fatal.

La sobredosis con 4-aminoquinolinas es particularmente peligrosa en niños, se ha probado que 1 a 2 gramos es fatal.

Los síntomas de sobredosis pueden incluir: cefalea, disturbios visuales, colapso cardiovascular, convulsiones, hipopotasemia, alteraciones del ritmo y trastornos de conducción, incluyendo prolongación del intervalo QT, *torsade de pointes*, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, incremento en el ancho del complejo QRS, bradiarritmias, ritmo nodal, bloqueo aurículo-ventricular; seguido por paro cardíaco y respiratorio repentino potencialmente fatales. Se requiere de atención médica inmediata, ya que estos efectos pueden aparecer poco después de la sobredosis.

Se debe provocar el vaciado estomacal por vómito o lavado gástrico. Finalmente, la administración de carbón en una dosis igual a 5 veces la sobredosis, puede evitar la absorción de la droga si se introduce en el estómago por un tubo, seguido de lavado gástrico, dentro de los 30 minutos de ingestión de la sobredosis.



El diazepam puede revertir la cardiotoxicidad de la cloroquina. Algunos estudios han comunicado un efecto beneficioso del diazepam en casos de sobredosis.

Se debe establecer soporte respiratorio, monitoreo cardiológico estricto y manejo del shock.

*ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.*

*HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247*

*HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777*

*OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.*

### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Consérvese entre 15 y 30°C.

NO USAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

**EL MEDICAMENTO VENCE EL ÚLTIMO DÍA DEL MES QUE SE INDICA EN EL ENVASE.**

**NO UTILIZAR SI LA LÁMINA DE ALUMINIO QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.**

---

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

---

Elaborado en: Carretera C-35 La Batlloria-Hostalric KM 63.09, Riells I, Viabrea, Girona, España.

#### **sanofi-aventis Argentina S.A.**

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000.

[www.sanofi.com.ar](http://www.sanofi.com.ar)

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 43.259

Dirección Técnica: Javier Cirrincione, Farmacéutico

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

**ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V12\_PLAQUENIL\_PI\_sav009/May2019 – Aprobado por Disposición N° DI-2020-557-APN-ANMAT#MS (06Feb2020)**