



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 7419

BUENOS AIRES, 14 SEP 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007859-15-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto PLAQUENIL / HIDROXICLOROQUINA SULFATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, HIDROXICLOROQUINA SULFATO 200 mg, autorizado por el Certificado N° 43.259.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 88 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

ESV
Re



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7419

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 38 a 47, 58 a 67 y 78 a 87, e información para el paciente de fojas 28 a 37, 48 a 57 y 68 a 77, desglosando de fojas 38 a 48 y 28 a 37, para la Especialidad Medicinal denominada PLAQUENIL / HIDROXICLOROQUINA SULFATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, HIDROXICLOROQUINA SULFATO 200 mg, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.259 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-007859-15-5

DISPOSICIÓN N° 7419

2


Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ESV
fo
12

419
14 SEP 2015



SANOFI

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto para Información del paciente

**PLAQUENIL®
HIDROXICLOROQUINA SULFATO 200 mg
Comprimidos recubiertos - Vía oral**

Venta bajo receta

Industria Inglesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.
Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.
Utilice siempre PLAQUENIL® como su médico le ha indicado.
Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

1. Qué es Plaquenil® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Plaquenil®
3. Cómo debo tomar Plaquenil®
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo debo conservar y mantener Plaquenil®
6. Información adicional

1. Qué es PLAQUENIL® y para qué se utiliza

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

PLAQUENIL® se usa en los siguientes casos:

En Lupus eritematoso (del tipo discoide crónico y sistémico) y artritis reumatoidea crónica y aguda sobre todo cuando otros medicamentos indicados en estas condiciones no fueron efectivos.

En el tratamiento de supresión de ataques agudos de malaria el sulfato de hidroxicloroquina es muy activo contra las formas que tienen los parásitos causantes de malaria en estadios determinados según la etapa de la enfermedad (formas eritrocíticas de P. Vivax, P. ovale y P. malariae y formas de P. falciparum, pero no contra los gametocitos de P. Falciparum) y logra interrumpir ataques agudos y prolongar el periodo entre el tratamiento y la recaída por enfermedad. En el caso de malaria por el tipo de parásito denominado falciparum, este medicamento suprime el ataque agudo y cura la infección por completo, a menos que el parásito sea resistente a la droga que contiene. Este medicamento no previene recaídas en malaria causada por el tipo de parásito denominado "vivax" o "malariae".

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PIP_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°

ESV
sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apouerada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Marilina R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

Página 1 de 10



7419

**ORIGINAL****2. Antes de tomar PLAQUENIL®****No use Plaquenil®:**

- Si ud tiene antecedentes de alergia o sensibilidad a este tipo de medicamentos, denominados 4-aminoquinolinas o a alguno de los componentes de este medicamento
- Si padece un déficit de una enzima denominada glucosa-6-deshidrogenasa, anemia hemolítica, de una enfermedad metabólica hereditaria denominada porfiria . PLAQUENIL® será suprimido al aparecer los primeros síntomas de disminución de células de la sangre (glóbulos blancos, rojos o plaquetas) (a menos que estas anomalías estén ligadas al paludismo).
- Si padece alguna alteración de la retina preexistente, alteraciones visuales
- Si padece miastenia gravis (enfermedad autoinmune que cursa con debilidad muscular y fatiga)
- Si padece psoriasis
- Si está dando el pecho a su bebé
- Tampoco debe ser administrado a niños pequeños menores de 6 años de edad
- Dado que el fosfato de cloroquina está asociado a daño coclear cuando se lo toma en altas dosis durante el embarazo el sulfato de hidroxiclороquina no debe ser usado durante el embarazo a menos que su médico considere que el beneficio lo justifica (puede causar daño del oído de su bebé)

¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir PLAQUENIL®?

Antes de iniciar el tratamiento a largo plazo con PLAQUENIL® su médico le realizará algunos exámenes de los ojos y, luego, le realizará exámenes periódicos. Consulte a su médico en cuanto observe alguna alteración visual.

Si es un paciente de edad avanzada deberá tener especial precaución para poder distinguir las alteraciones visuales propias de la enfermedad o de la edad, de las provocadas por el medicamento. **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 consulte inmediatamente con su médico.**

Informe a su médico si posee o tiene antecedentes de lo siguiente: enfermedad hepática (incluyendo el alcoholismo) o renal, si está tomando algún medicamento, si padece algún trastorno gastrointestinal, neurológico (puede desencadenar convulsiones) o de la sangre severos.

Se ha demostrado que la hidroxiclороquina causa hipoglucemia severa, incluyendo pérdida de conciencia que podría ser potencialmente mortal en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos (Léase: "Interacciones" y "4. Posibles efectos adversos"). Los pacientes tratados con hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina deben controlar su nivel de glucosa sanguínea y rever el tratamiento cuando sea necesario.

Han sido reportados en pacientes tratados con PLAQUENIL® casos de cardiomiopatía que resultaron en insuficiencia cardíaca, en algunos casos con desenlace fatal, (léase: "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

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PIP_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°

NSJ



7419



SANOFI

ORIGINAL

cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular (Léase: "Reacciones adversas").

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

Los pacientes tratados con terapia a largo plazo deberán realizarse análisis periódicos de sangre, y la hidroxiclороquina debe interrumpirse si se observaran alteraciones. 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.

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

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.

Tenga especial cuidado con Plaquenil®

Han sido reportados en pacientes tratados con PLAQUENIL® casos de cardiomiopatía que resultaron en insuficiencia cardíaca, en algunos casos con desenlace fatal, (Léase: "4. Posibles efectos adversos" y "Sobredosificación"). Se recomienda realizar controles clínicos 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 diagnostique trastornos de la conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular (Véase: "Reacciones adversas").

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

Debe administrarse con precaución a pacientes con desórdenes gastrointestinales, neurológicos o sanguíneos, sensibles a la quinina, con deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, con porfiria (puede precipitar una crisis severa) y con psoriasis (puede agravar el cuadro).

Pueden ocurrir desórdenes extrapiramidales con Plaquenil®.

En los pacientes con tratamiento a largo plazo se recomiendan controles periódicos de sangre. Si se manifiestan anomalías la hidroxiclороquina debe ser discontinuada.

Todos los pacientes bajo tratamiento a largo plazo deberían ser sometidos a exámenes periódicos de la función del músculo esquelético y reflejos tendinosos. Si se presentase debilidad, la droga deberá ser discontinuada.

Malaria: El sulfato de hidroxiclороquina no es efectivo contra formas resistentes de *P.falciparum* y no es activo contra las formas exo-eritrocíticas de *P.vivax*, *P.ovale* y *P.malariae* y por lo tanto no previene la infección por estos microorganismos cuando se administra de forma profiláctica, ni previene la recaída de la infección por estos microorganismos.

INTERACCIONES

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.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PIP_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°

NS-7



7419



ORIGINAL

Como hidroxiclороquina puede potenciar los efectos de un tratamiento hipoglucemiante, una disminución en la dosis de insulina o antidiabéticos puede ser requerido. Halofantrina prolonga el intervalo QT y no debe administrarse con otros medicamentos que tengan el potencial de inducir arritmias cardíacas, incluyendo hidroxiclороquina. También puede haber un mayor riesgo de inducir arritmias ventriculares si la hidroxiclороquina se utiliza de forma concomitante con otros fármacos arritmogénicos, tales como amiodarona y moxifloxacina.

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

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.

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.

Existe un riesgo teórico de inhibición de la actividad de α -galactosidase intracelular cuando hidroxiclороquina se co-administra con agalsidasa.

El sulfato de hidroxiclороquina puede también estar sujeto a varias de las interacciones atribuidas a la cloroquina aún 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; incremento de su concentración en sangre por inhibición de su metabolismo por la cimetidina, antagonismo del efecto de la neostigmina y piridostigmina, reducción de la respuesta a la inmunización primaria de la rabia.

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

PLAQUENIL® no debe ser prescripto a personas que toman medicamentos hepatotóxicos ni deben ser asociados a un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO). 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®.

EMBARAZO Y LACTANCIA

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.

PLAQUENIL® es secretado en la leche materna y no debe, en consecuencia ser administrado en el período de lactancia.

NIÑOS

Este medicamento debe ser mantenido fuera del alcance de los niños que son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas.

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

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PIP_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°

ESV

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia E. ...
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica



7419

**ORIGINAL**

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

3. Cómo debo tomar PLAQUENIL®

Siga exactamente las instrucciones de administración de PLAQUENIL® indicadas por su médico. Consulte con su médico en caso de dudas.

Debe tomarse con las comidas o con un vaso de leche.

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

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) su médico le suspenderá la medicación. 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

En tratamientos denominados de Supresión

- **Adultos:** 400 mg (310 mg iniciales) lo debe tomar exactamente el mismo día de cada semana.
- **Niños:** la dosis supresora 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 8 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 hidroxiclороquina ó 1,55 g de base). También es eficaz suministrar una dosis única de 800 mg (620 mg de base).

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PIP_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°

ESV



SANOFI

7419



ORIGINAL

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 (por los tipos *Vivax* o *Malariae*) es necesaria una terapia concomitante con un compuesto del tipo 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.

Si tomó más que la dosis prescrita

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 por sobredosis pueden incluir: cefalea, disturbios visuales, colapso cardiovascular, convulsiones, hipopotasemia, alteraciones del ritmo y trastornos de conducción, incluyendo prolongación del intervalo QT, torsión de punta, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular - seguidos 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.

4. Posibles efectos adversos

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

Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 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.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PIP_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°

ESV



7419

**ORIGINAL**

Desconocida: hipoglicemia.

Hidroxiclороquina puede exacerbar la porfiria.

Trastornos psiquiátricos:

Común: inestabilidad afectiva.

Poco común: nerviosismo.

Desconocida: psicosis, comportamiento suicida.

Trastornos del sistema nervioso:

Común: dolor de cabeza.

Poco común: vértigo.

Desconocido: convulsiones. Desórdenes extrapiramidales como distonía, disquinesia y temblor.

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 obscurecimientos 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.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PIP_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°

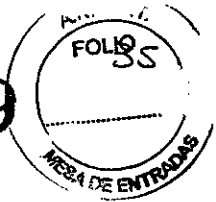
Página 7 de 10

ESV



SANOFI

7419



ORIGINAL

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 revierte 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: cardiomiopatía que puede resultar en insuficiencia cardíaca, en algunos casos con desenlace fatal, (Véase: "Precauciones" y "Sobredosificación").

Debe considerarse toxicidad crónica cuando se diagnostique trastornos 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 hepato biliares:

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 exantematosas aguda generalizada (PEAG).

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

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PIP_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°

sanofi-aventis Argentina S.A. Pagina 8 de 10

Nota: P. M. ...
Farmacéutica - M.N. 42.040
Co-Directora Técnica

ESV



7419



ORIGINAL

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.

5. Cómo debo conservar y mantener PLAQUENIL®

Consérvese entre 15 y 30 °C

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE. EL MEDICAMENTO VENCE EL ÚLTIMO DÍA QUE SE INDICA EN EL ENVASE.

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

6. Información adicional

Composición de PLAQUENIL®

Cada comprimido recubierto contiene:

Hidroxicloroquina sulfato 200mg

Los demás componentes son:

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

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Edgefield Avenue, Fawdon, Newcastle-upon-Tyne, Tyne and Wear, Reino Unido. Acondicionado en: Av. San Martín 4550, La Tablada, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000.

www.sanofi.com.ar

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 43.259

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica – Lic. en Industrias Bioquímico - Farmacéuticas

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

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PIP_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°

ESV



7419

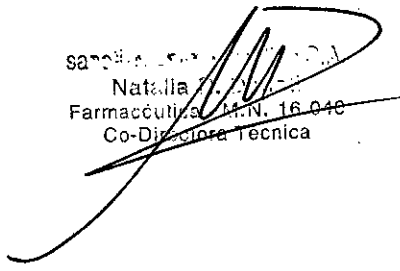
ORIGINAL

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.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PIP_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada


Natalia ...
Farmacéutica M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

ESV



7419



SANOFI

PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

ORIGINAL

PLAQUENIL®
HIDROXICLOROQUINA SULFATO 200 mg
Comprimidos recubiertos - Vía oral

Venta bajo receta

Industria Inglesa

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Hidroxiclороquina sulfato 200mg

Excipientes:

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

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

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 hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina está indicada en el tratamiento y supresión de ataques agudos de malaria. Como el sulfato de cloroquina, el sulfato de hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina 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.

ESV


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Aboucerada

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PI_sav007/Jun15 Aprobado por Disposición N°

Natalia R. ...
Farmacéutica ...
Co-Directora Técnica



7419

ORIGINAL

Farmacocinética

PLAQUENIL® es rápidamente absorbido a nivel del segmento terminal del ileon. La absorción aumenta si se ingiere durante las comidas. Tres horas después de una dosis oral de 400 mg de PLAQUENIL® (310 mg de hidroxicloroquina 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 desetilhidroxicloroquina, desetilcloroquina y bisdesetilcloroquina.

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 hidroxicloroquina son eliminadas por vía urinaria, alrededor del 10% por vía fecal y el 30 % restante por vía cutánea. Por vía urinaria, la hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina 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.

NSU

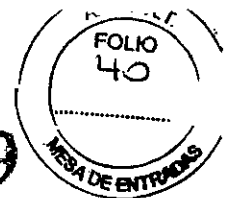
sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apuerada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia A. Donati
Farmacéutica, C.I.N. 10.040
Co-Difusora Técnica



7419

ORIGINAL



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

Supresión

- **Adultos:** 400 mg (310 mg iniciales) suministrados exactamente el mismo día de cada semana.
- **Niños:** la dosis supresora 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 8 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 hidroxycloroquina 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.

CONTRAINDICACIONES

PLAQUENIL® está contraindicado en casos de hipersensibilidad a las 4-aminoquinolinas, de anemia hemolítica, de porfiria 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 anormalidades 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. Tampoco debe ser administrado a madres que amamantan y a niños pequeños menores de 6

ESV



SANOFI

7419



ORIGINAL

años de edad (los comprimidos de 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 hidroxiclороquina no deberá por lo tanto ser usado en esa condición a menos que el médico considere que el beneficio lo justifica.

ADVERTENCIAS

Previo a comenzar el tratamiento a largo plazo con sulfato de hidroxiclороquina 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
- Dosis acumulativa mayor de 200 g
- Ancianos
- 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, electrorretinograma. 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 (Véase: "Reacciones adversas").

Toxicidad retinal se encuentra en gran parte relacionada con la dosis.

Si no se exceden las dosis diarias recomendadas, es muy poco frecuente la aparición de retinopatías. La administración de dosis máximas recomendadas parecería aumentar el riesgo de retinopatías y acelerar su comienzo.

Se deberían tomar precauciones cuando PLAQUENIL® se suministra a pacientes con enfermedad hepática (incluyendo el alcoholismo) o renal, en aquellos tratados con medicamentos que afectan estos órganos y en pacientes con trastornos gastrointestinales, neurológicos (puede desencadenar convulsiones) o hemáticos severos.

ESV

[Handwritten signature]
Co-Directora Técnica



7419
ORIGINAL

Se ha demostrado que la hidroxiclороquina causa hipoglucemia severa, incluyendo pérdida de conciencia que podría ser potencialmente mortal en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos (Léase: "Interacciones" y "Reacciones adversas"). Los pacientes tratados con hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina deben controlar su nivel de glucosa sanguínea y rever el tratamiento cuando sea necesario.

Han sido reportados en pacientes tratados con PLAQUENIL® casos de cardiomiopatía que resultaron en insuficiencia cardíaca, en algunos casos con desenlace fatal, (léase: "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 auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular (Léase: "Reacciones adversas").

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

Pueden ocurrir desórdenes extrapiramidales con Plaquenil®.

Los pacientes tratados con terapia a largo plazo deberán realizarse periódicos recuentos de sangre, y la hidroxiclороquina debe interrumpirse si se observaran alteraciones. 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.

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

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, así como también en aquellos que estén tomando medicamentos que se sabe afectan estos órganos.

Debe administrarse con precaución a pacientes con desordenes gastrointestinales, neurológicos o sanguíneos, sensibles a la quinina, con deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, con porfiria (puede precipitar una crisis severa) y con psoriasis (puede agravar el cuadro).

En los pacientes con tratamiento a largo plazo se recomiendan controles periódicos de sangre. Si se manifiestan anomalías la hidroxiclороquina debe ser discontinuada.

Todos los pacientes bajo tratamiento a largo plazo deberían ser sometidos a exámenes periódicos de la función del músculo esquelético y reflejos tendinosos. Si se presentase debilidad, la droga deberá ser discontinuada.

Malaria: El sulfato de hidroxiclороquina no es efectivo contra formas resistentes de *P.falciparum* y no es activo contra las formas exo-eritrocíticas de *P.vivax*, *P.ovale* y *P.malariae* y por lo tanto no previene la infección por estos microorganismos cuando se

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PI_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°

Página 5 de 10

ESV



7419
ORIGINAL

FOLIO
43
ENTRADA

administra de forma profiláctica, ni previene la recaída de la infección por estos microorganismos.

INTERACCIONES

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.

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

Halofantrina prolonga el intervalo QT y no debe administrarse con otros medicamentos que tengan el potencial de inducir arritmias cardíacas, incluyendo hidroxiclороquina.

También puede haber un mayor riesgo de inducir arritmias ventriculares si la hidroxiclороquina se utiliza de forma concomitante con otros fármacos arritmogénicos, tales como amiodarona y moxifloxacina.

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

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.

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.

Existe un riesgo teórico de inhibición de la actividad de α -galactosidase intracelular cuando hidroxiclороquina se co-administra con agalsidasa.

El sulfato de hidroxiclороquina puede también estar sujeto a varias de las interacciones atribuidas a la cloroquina aún 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; incremento de su concentración en sangre por inhibición de su metabolismo por la cimetidina, antagonismo del efecto de la neostigmina y piridostigmina, reducción de la respuesta a la inmunización primaria de la rabia.

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

PLAQUENIL® no debe ser prescripto a personas que toman medicamentos hepatotóxicos ni deben ser asociados 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®.

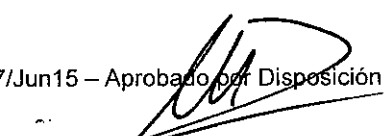
EMBARAZO Y LACTANCIA

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.

ESV


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apuerada

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PI_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°


Farmacología - M.N. 10.040
Co-Directora Técnica



PLAQUENIL® es secretado en la leche materna y no debe, en consecuencia ser administrado en el período de lactancia.

NIÑOS

Este medicamento debe ser mantenido fuera del alcance de los niños que son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas.

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.

REACCIONES ADVERSAS

Se utilizan las siguientes categorías de frecuencia CIOMS, cuando corresponde: Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 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.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PI_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°

Página 7 de 10

ESV



7419
ORIGINAL



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 hidroxyclorequina 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 obscurecimientos 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-aminoquinolónicos en esquemas posológicos semanales para supresión de malaria. Los pacientes con alteraciones retinianas pueden ser sintomáticos o asintomáticos. Raramente pueden presentarse visión escotomatosa 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 revierte con la interrupción del tratamiento. Un número reducido de casos de trastornos retinianos han sido reportados en pacientes que sólo habían recibido hidroxyclorequina. 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: cardiomiopatía que puede resultar en insuficiencia cardíaca, en algunos casos con desenlace fatal, (Véase: "Precauciones" y "Sobredosificación").

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

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PI_sav007/Jun15 = Aprobado por Disposición N°

MS7



SANOFI

7419



ORIGINAL

Hipotensión, modificaciones del ECG, bloqueo aurículoventricular, (reportada raramente con altas dosis de hidroxycloquina).

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 por sobredosis pueden incluir: cefalea, disturbios visuales, colapso cardiovascular, convulsiones, hipopotasemia, alteraciones del ritmo y trastornos de conducción, incluyendo prolongación del intervalo QT, torsión de punta, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular - seguidos 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.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PI_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°

[Signature]
sanofi-aventis Argentina S.A.
María R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

ESV



7419

ORIGINAL



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.

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: Edgefield Avenue, Fawdon, Newcastle-upon-Tyne, Tyne and Wear, Reino Unido. Acondicionado en: Av. San Martín 4550, La Tablada, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000.

www.sanofi.com.ar

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 43.259

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica – Lic. en Industrias Bioquímico - Farmacéuticas

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

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PI_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°

ESV


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - Lic. 16.040
Co-Directora Técnica

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V9_PLAQUENIL_PI_sav007/Jun15 – Aprobado por Disposición N°