



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 6556

BUENOS AIRES, 27 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012642-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto - METIREL / SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg, autorizado por el Certificado N° 44.279.

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

Que a fojas 62 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

RA  
CG

9



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **6 5 5 6**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 22 a 39, desglosando de fojas 22 a 27, para la Especialidad Medicinal denominada METIREL / SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.279 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

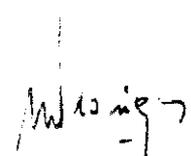
ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-012642-11-7

DISPOSICIÓN N°

nc

**6 5 5 6**

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

PA  
CP

D

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **METIREL®** **HIDROXICLOROQUINA SULFATO** Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

#### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Hidroxiclороquina sulfato 200,00 mg; Fosfato bicálcico dihidrato 42,00 mg; Sacarosa 134,10 mg; Almidón de maíz 55,00 mg; Ac-Di-Sol® 13,50 mg; Estearato de magnesio 5,40 mg; Methocel® 5,50 mg; Opadry® White 4,40 mg; Polietilenglicol 6000 1,10 mg.

#### **ACCIÓN TERAPEUTICA**

Antimaláricos.

Código ATC: P01BA02

#### **INDICACIONES**

Tratamiento de la artritis reumatoidea, artritis crónica juvenil, y lupus eritematoso sistémico y discoide, y condiciones dermatológicas causadas o agravadas por la luz solar.

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS**

##### **Acción Farmacológica**

Los agentes antimaláricos como cloroquina e hidroxiclороquina tienen varias acciones farmacológicas que pueden estar implicados en su efecto terapéutico en el tratamiento de la enfermedad reumática, pero el papel de cada uno no se conoce. Estos incluyen la interacción con grupos sulfhidrilos, interferencia con la actividad de enzimas (incluyendo fosfolipasa, NADH - citocromo C reductasa, colinesterasa, proteasas e hidrolasas), unión a ADN, estabilización de membranas lisosomales, inhibición de la formación de prostaglandinas, inhibición de la quimiotaxis de células polimorfonucleares y fagocitosis, posible interferencia con la producción de interleuquina 1 de los monocitos e inhibición de la liberación de superóxido de los neutrófilos.

##### **Propiedades farmacocinética**

La hidroxiclороquina tiene acciones, farmacocinética y metabolismo similares a la cloroquina. Tras la administración oral, la hidroxiclороquina se absorbe rápida y casi completamente. En un estudio, la media de las concentraciones pico plasmáticas de hidroxiclороquina después de una dosis única de 400 mg en voluntarios sanos varió de 53-208 ng/ml con una media de 105 ng/ml. El tiempo medio hasta la concentración pico plasmática fue de 1,83 horas. La media de la vida media de eliminación plasmática varió, dependiendo del período posterior a la administración, de la siguiente manera: 5,9 horas (en la  $C_{max}$ -10 horas), 26,1 horas (a las 10-48 horas) y 299 horas (a las 48-504 horas). El compuesto original y sus metabolitos se distribuyen ampliamente en el cuerpo y la eliminación es principalmente a través de la orina, donde se recuperó 3% de la dosis administrada a lo largo de 24 horas en un estudio.

#### **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Adultos (incluyendo ancianos):

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.

RA  
02

Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Esta dosis no debe superar los 6,5 mg/kg/día (calculada a partir del peso corporal ideal y no del peso corporal real) y será de 200 ó 400 mg por día.

*En pacientes capaces de recibir 400 mg al día:*

Inicialmente 400 mg diarios en dosis divididas. La dosis puede reducirse a 200 mg cuando no hay mejora adicional evidente. La dosis de mantenimiento debe aumentarse a 400 mg diarios si disminuye la respuesta.

*Niños:*

Debe utilizarse la dosis mínima eficaz y no debe superar los 6,5 mg/kg/día en base al peso corporal ideal. El comprimido de 200 mg, por lo tanto, no es conveniente para el uso en niños con un peso corporal ideal de menos de 31kg.

Cada dosis debe tomarse con una comida o un vaso de leche.

La hidroxiclороquina es acumulativa en la acción y requerirá varias semanas para ejercer sus efectos beneficiosos, mientras que los efectos secundarios menores pueden ocurrir relativamente pronto. Para el tratamiento de la enfermedad reumática se debe suspender si no hay mejoría a los 6 meses. En las enfermedades sensibles a la luz, el tratamiento sólo debe administrarse durante los periodos de máxima exposición a la luz.

Los comprimidos son para administración oral.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad conocida a los compuestos de 4- aminoquinolina
- Maculopatía ocular preexistente
- Embarazo (ver Embarazo y lactancia).

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

*General:*

- La aparición de retinopatía es muy poco frecuente si no se excede la dosis diaria recomendada. La administración de dosis superiores a la máxima recomendada es probable que aumente el riesgo de retinopatía, y acelere su aparición.
- Todos los pacientes deben hacerse un examen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento con Metirel®. A partir de entonces, se deben repetir los exámenes oftalmológicos por lo menos cada 12 meses.

El examen debe incluir pruebas de agudeza visual, oftalmoscopia cuidadosa, fondo de ojo, las pruebas del campo visual central con el objetivo de color rojo, y la visión del color.

Este examen debe ser más frecuente y adaptado al paciente en las siguientes situaciones:

- dosis diaria superior a 6,5 mg/kg de peso corporal magro. El uso del peso absoluto del cuerpo como una guía para la dosificación puede resultar en una sobredosis en los obesos.
- insuficiencia renal
- agudeza visual menor de 6/8
- edad superior a 65 años
- dosis acumulada de más de 200 g.

Metirel® debe suspenderse inmediatamente en cualquier paciente que desarrolle una anomalía pigmentaria, defectos del campo visual, o cualquier otra anomalía no explicable mediante la dificultad en la acomodación o la presencia de opacidades de la córnea. Los pacientes deben seguir siendo observados por la posible progresión de los cambios.

RA  
02

03



Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar el medicamento inmediatamente y busquen el consejo de su médico en caso de que se observe cualquier alteración de la visión, incluyendo visión de color anormal.

Metirel® debe utilizarse con precaución en pacientes que toman medicamentos que pueden causar reacciones adversas oculares o de la piel. También debe prestarse atención cuando se utiliza en los siguientes pacientes:

- pacientes con enfermedad hepática o renal, y en aquellos que toman fármacos que se sabe que afectan esos órganos. En pacientes con función renal o hepática gravemente alterada debe llevarse a cabo la estimación de los niveles plasmáticos de hidroxiclороquina y ajustar la dosis en consecuencia.
- pacientes con trastornos graves gastrointestinales, neurológicos o de la sangre.

Aunque el riesgo de depresión de la médula ósea es bajo, son aconsejables los recuentos periódicos de sangre, ya que se han informado anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, disminución de glóbulos blancos y trombocitopenia. Metirel® debe interrumpirse si se desarrollan anomalías.

También se aconseja precaución en pacientes con sensibilidad a la quinina, aquellos con deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, los que tienen porfiria cutánea tarda que puede ser exacerbada por la hidroxiclороquina y en pacientes con psoriasis, ya que parece aumentar el riesgo de reacciones cutáneas.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Los niños pequeños son especialmente sensibles a los efectos tóxicos de la 4-aminoquinolinas, por lo tanto los pacientes deben ser advertidos de mantener Metirel® fuera del alcance de los niños.

Todos los pacientes en tratamiento a largo plazo deben ser sometidos a examen periódico de la función muscular esquelética y de los reflejos tendinosos. Si se produce debilidad, el fármaco debe ser retirado.

### **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION**

Se ha informado que el sulfato de hidroxiclороquina aumenta los niveles plasmáticos de digoxina: los niveles séricos de digoxina deben monitorizarse estrechamente en pacientes que reciben terapia combinada.

El sulfato de hidroxiclороquina también puede estar sujeto a varias de las interacciones conocidas de la cloroquina a pesar de que no han aparecido informes específicos. Estos incluyen: potenciación de su acción directa de bloqueo en la unión neuromuscular por antibióticos aminoglucósidos, inhibición de su metabolismo por cimetidina lo que puede aumentar la concentración plasmática del antimalárico, antagonismo de los efectos de neostigmina y piridostigmina, la reducción de la respuesta de anticuerpos a la inmunización primaria con vacuna antirrábica intradérmica de células diploides de humanos.

Al igual que con cloroquina, los antiácidos pueden reducir la absorción de la hidroxiclороquina por lo que se aconseja que se observe un intervalo de 4 horas entre Metirel® y la dosificación del antiácido.

Dado que hidroxiclороquina puede aumentar los efectos de un tratamiento hipoglucemiante, puede ser necesaria una disminución de la dosis de insulina o antidiabéticos

### **Embarazo y Lactancia**

BERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.

**Embarazo:**

La hidroxiclороquina atraviesa la placenta. Los datos sobre el uso de hidroxiclороquina durante el embarazo son limitados. Cabe señalar que las 4-aminoquinolinas en dosis terapéuticas se han asociado con el daño del sistema nervioso central, incluyendo ototoxicidad (toxicidad auditiva y vestibular, sordera congénita), hemorragias retinianas y pigmentación retiniana anormal. Por lo tanto Metirel® no debe utilizarse durante el embarazo.

**Lactancia:**

Se debe dar consideración cuidadosa al uso de hidroxiclороquina durante la lactancia, ya que se ha demostrado que se excreta en pequeñas cantidades en leche materna, y se sabe que los bebés son extremadamente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas**

Se ha informado deterioro de la acomodación visual poco después del inicio del tratamiento; los pacientes deben ser advertidos acerca de conducir o utilizar maquinaria. Si la condición no se autolimita, se resolverá con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

**REACCIONES ADVERSAS****Efectos oculares:**

Puede ocurrir retinopatía con cambios en la pigmentación y defectos del campo visual, pero parece ser poco frecuente si no se excede la dosis diaria recomendada. En su forma precoz parece reversible al suspender el Metirel®. Si se permite que se desarrolle, puede haber un riesgo de progresión, incluso después de la retirada del tratamiento.

Los pacientes con cambios retinianos pueden ser asintomáticos inicialmente, o puede tener una visión escotomatosa con anillos de tipos paracentral, pericentrales, escotomas temporales y visión de color anormal.

Se han notificado cambios en la córnea incluyendo edema y opacidades. Estos son o bien asintomáticos o pueden causar trastornos tales como halos, visión borrosa o fotofobia. Estos pueden ser transitorios y reversibles al suspender el tratamiento.

También puede ocurrir visión borrosa debido a una perturbación de la acomodación que es dependiente de la dosis y reversible.

**Efectos dermatológicos:**

A veces se producen rash en la piel; también se han informado prurito, cambios pigmentarios en la piel y las membranas mucosas, decoloración del cabello y alopecia. Estos generalmente se resuelven fácilmente con la interrupción del tratamiento.

Se han informado erupciones ampollosas incluyendo casos muy raros de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad y casos aislados de dermatitis exfoliativa. Casos muy raros de pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) tienen que distinguirse de la psoriasis, aunque hidroxiclороquina puede precipitar ataques de psoriasis. Ésta puede asociarse con fiebre e hiperleucocitosis. El resultado es generalmente favorable después de la retirada del fármaco.

**Efectos gastrointestinales:**

Pueden ocurrir trastornos gastrointestinales tales como náuseas, diarrea, anorexia, dolor abdominal y, raramente, vómitos. Estos síntomas generalmente se resuelven de inmediato con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

**Efectos sobre el SNC:**RA  
C/S



Con menos frecuencia han sido reportados: mareos, tinnitus, pérdida de la audición, dolor de cabeza, nerviosismo, labilidad emocional, psicosis tóxica y convulsiones con este tipo de fármacos

*Efectos neuromusculares:*

Se han observado miopatía del músculo esquelético o astomiopatía que conduce a debilidad progresiva y atrofia de los grupos musculares proximales. La miopatía puede ser reversible después de la interrupción del tratamiento, pero la recuperación puede tomar muchos meses.

Pueden observarse cambios sensoriales leves asociados, depresión de los reflejos tendinosos y conducción nerviosa anormal.

*Efectos cardiovasculares:*

Raramente se ha informado cardiomiopatía. Debe sospecharse toxicidad crónica cuando se encuentran trastornos de la conducción (bloqueo de rama / bloqueo cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular. La retirada del fármaco puede conducir a la recuperación.

*Efectos hematológicos:*

En raras ocasiones, ha habido informes de depresión de la médula ósea. Se han informado trastornos de la sangre como anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, disminución de los glóbulos blancos y trombocitopenia.

La hidroxicloroquina puede precipitar o exacerbar la porfiria.

*Efectos hepáticos:*

Se han informado casos aislados de alteraciones de las pruebas de función hepática; también se han informado casos raros de insuficiencia hepática aguda fulminante.

*Reacciones alérgicas:*

Se han informado urticaria, angioedema y broncoespasmo.

## **SOBREDOSIS**

La sobredosificación con 4-aminoquinolinas es peligrosa sobre todo en niños, tan poco como 1-2 g han producido resultados fatales.

Los síntomas de sobredosis pueden incluir dolor de cabeza, alteraciones visuales, colapso cardiovascular, convulsiones, hipopotasemia, y trastornos del ritmo y la conducción, seguidos de paro respiratorio y cardíaco repentino y precoz. Dado que estos efectos pueden aparecer poco después de tomar una dosis masiva, el tratamiento debe ser rápido y sintomático. El estómago debe ser evacuado de inmediato, ya sea por emesis o lavado gástrico. El carbón activado en una dosis de al menos cinco veces la sobredosis puede inhibir la absorción adicionalmente si se introduce en el estómago por tubo después del lavado y dentro de los 30 minutos de la ingestión de la sobredosis.

Se debe considerar la administración de diazepam parenteral en los casos de sobredosis, éste ha demostrado ser beneficioso en la reversión de la cardiotoxicidad de cloroquina.

Debe instituirse soporte respiratorio y manejo del shock según sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de referencia:

Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

## **MODO DE CONSERVACION**

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

GERMÁN D. FERRERATI  
Farmacólogo  
Director Técnico y Operación



**PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 44.279

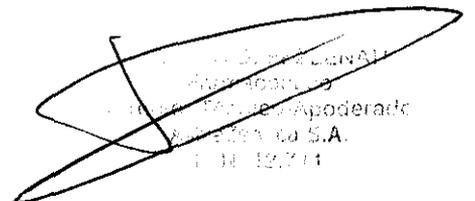
Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Prov. Bs. As.  
AstraZeneca S.A., Argerich 536, Haedo, Pcia. de Buenos Aires.  
Tel.: 0800 333 1247  
Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzenati – Farmacéutico.

*FB*  
*CS*

Fecha de revisión: Julio 2011  
Disposición ANMAT N°.....

Ref.: emc UK 22/07/2010: [www.medicines.org.uk/emc/medicine/6977/SPC](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/6977/SPC)

*9*

  
AGENCIA NACIONAL  
de Medicamentos  
Autorizada por el Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
11/12/11