

MODELO DE BULA

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

PLAQUINOL®

sulfato de hidroxicloroquina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 400 mg: embalagem com 30.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

PLAQUINOL 400 mg:

Cada comprimido revestido contém 400 mg de sulfato de hidroxicloroquina, equivalente a 309,6 mg de hidroxicloroquina base.

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amido de milho, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânio.

1. INDICAÇÕES

PLAQUINOL é indicado para o tratamento de:

- afecções reumáticas e dermatológicas;
- artrite reumatoide;
- artrite reumatoidejuvenil;
- lúpus eritematoso sistêmico;
- lúpus eritematoso discoide;
- condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar.

Malária

Tratamento das crises agudas e tratamento supressivo de malária por *Plasmodium vivax*, *P.ovale*, *P.malariae* e cepas sensíveis de *P.falciparum*.

Tratamento radical da malária provocada por cepas sensíveis de *P.falciparum*.

A hidroxicloroquina não é eficaz contra cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina, e também não é ativa contra as formas exo-eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*. Consequentemente, PLAQUINOL não previne a infecção por esses plasmódios, nem as recaídas da doença.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Lúpus Eritematoso Cutâneo

Em uma revisão dos diversos tratamentos disponíveis, afirma-se que os antimaláricos foram benéficos quando os corticoides e protetores solares mostraram-se ineficazes e a doença cutânea continua ativa (Clark, 1986). Inicialmente tenta-se o tratamento com hidroxicloroquina na dose de 200 a 400 mg/dia com duração do tratamento durante 4 a 8 semanas. Se a hidroxicloroquina for descontinuada no lúpus eritematoso, o risco de recaída aumenta em 2,5 vezes em relação aos pacientes que não descontinuaram a hidroxicloroquina (Anon, 1991).

Um regime composto por prednisona, hidroxicloroquina e acetonida de triancinolona é recomendado para tratar as lesões cutâneas discoideas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (Werth & Franks, 1986). Se este tratamento falhar, sugere-se um regime com hidroxicloroquina 400 mg/dia e quinacrina 100 mg/dia.

Malária

A hidroxicloroquina está indicada na supressão e tratamento dos ataques agudos de malária por cepas suscetíveis das formas eritrocitárias do *P. vivax*, *P. malariae* e *P. falciparum*. Não é eficaz para as cepas resistentes do *P. falciparum*

Erupção polimórfica leve

A hidroxicloroquina é usada como supressor da erupção polimórfica leve (Logan, 1980).

Comparado ao placebo, o fármaco apresentou efeito significativo na redução da erupção cutânea. A hidroxicloroquina 400 mg/dia, por um mês, seguido por 200 mg/dia, associou-se a melhora clínica moderada em pacientes com erupção polimórfica leve em um pequeno estudo controlado (Murphy et al, 1987).

Artrite reumatoide

MONOTERAPIA

A hidroxicloroquina parece ser menos tóxica que os tratamentos ouro, d-penicilamina, sulfasalazina ou auranofina (Paulus, 1988). Um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, paralelo de 121 pacientes com artrite reumatoide observou que o fármaco era moderadamente eficaz comparado ao placebo quando a doença é tratada precocemente (Clark et al, 1993). A dose diária de hidroxicloroquina de 200 mg foi relatada como sendo tão eficaz quanto a dose de 400 mg, em um estudo controlado, duplo-cego, de longo prazo em 43 pacientes tratados para artrite reumatoide (Pavelka et al, 1989). Embora os dois grupos apresentassem redução significativa da atividade da doença, quando se comparou os efeitos colaterais na pele, gastrointestinais, e oculares, aqueles que receberam 200 miligramas ao dia desenvolveram um-terço do número de efeitos colaterais comparado aos controles que receberam 400 mg ao dia.

Uma estratégia terapêutica (III) empregando medicamentos modificadores da artrite reumatoide (DMARD) de ação lenta (prolongada), com um tempo de "latência curto" (ou seja, metotrexato ou sulfasalazina) foi considerada aquela que proporcionou o maior risco-benefício quando comparado às estratégias que empregaram os DMARs "potentes" (II; aurotioglucone ou penicilamina) com tempo de latência mais longo, ou DMARDs "leves" (I; hidroxicloroquina ou auranofin) com tempos de latência longo. Um estudo de dois anos, com desenho aberto, de grupo paralelo incluiu aproximadamente 100 pacientes em cada grupo. Os pacientes tinham diagnóstico recente (dentro de 1 ano) e no basal apresentavam doença relativamente ativa, e eram virgens de tratamento com DMARDs, esteroides, agentes citotóxicos ou imunossupressores. Os regimes iniciais do protocolo foram os seguintes:

Estratégia	DMARDs	Dose
I	Hidroxicloroquina OU	400 mg VO diariamente
	Auranofin	6-9 mg VO diariamente
II	Aurotioglucone OU	50 mg IM semanalmente
	d-penicilamina	500-750 mg VO diariamente
III	Metotrexato OU	7.5-15 mg Vo semanalmente
	Sulfasalazina	2-3 gramas VO diariamente

mg = miligramas
 VO = via oral
 IM - intramuscular

O primeiro DMARD foi continuado até a toxicidade (a qualquer momento) ou falta de eficácia (melhora inferior a 50% em 3 de 4 variáveis em um ano; dor, escore articular, rigidez matinal, VHS); o segundo medicamento era então substituído. Outros analgésicos e AINEs eram permitidos; o uso de esteroides por via oral ou intra-articular era desencorajado. As doses de DMARD poderiam ser reduzidas para a metade nos pacientes que satisfizessem critérios para remissões. Os desfechos primários incluíram dor, incapacidade funcional, escores das articulações, VHS e evidencia radiológica de lesão articular. Rigidez matinal, força para segurar, e bem-estar geral foram medidas secundárias do desfecho. A tabela a seguir reflete a porcentagem de pacientes com pelo menos 33% de melhora nos escores a partir do basal, depois de 1 e 2 anos; o percentual considerado como tendo uma resposta clínica (melhora maior que 20% em pelo menos 3 desfechos), e o percentual em remissão (rigidez matinal inferior a 15 minutos, VHS abaixo de 30, escore de dor inferior a 10, e escore da articulação menor que 1):

Estratégia	I	II	III
	Ano	Ano	Ano

	1	2	1	2	1	2
Incapacidade	39%	41%	52%	47%	53%	47%
Escore de dor	67%	64%	64%	73%	72%	63%
Escore da articulação	66%	75%	79%	78%*	82%	76%*
VHS	56%	64%	63%	67%	68%	66%
Resposta Clínica	56%	61%	64%	71%	71%	63%
Remissão	16%	19%	31%	29%**	24%	25%**
Todos os efeitos colaterais	(no)	170		212		181
* significantemente melhor com II e III versus I						
** significantemente melhor com II vs I; não significante para III vs I ou II						

Apesar de nenhuma das estratégias ter se mostrado claramente superior em todas as medidas, foram observados escores de incapacidade melhores ao longo de 2 anos para II e III e taxas de remissão mais altas para II e III. A estratégia I foi caracterizada predominantemente por reações de toxicidade GI, anemia, e erupção cutânea; III compartilhou a toxicidade GI de I junto com elevação das enzimas hepáticas, mas sem anemia. As reações da estratégia II envolveram anemia, leucopenia, e trombocitopenia, uma incidência 3 vezes maior de erupção cutânea ou estomatite, e disfunção renal (proteinúria). A estratégia III foi, portanto, a que mostrou melhor classificação, embora a aplicação mais precoce da terapia com DMARD seja provavelmente mais importante que a escolha de um DMARD particular (van Jaarsveld et al, 2000).

A hidroxicloroquina substituiu com sucesso a ciclosporina (CSA), mantendo o benefício e revertendo os efeitos colaterais induzidos pela CSA em 12 de 15 pacientes até por 16 semanas. Inicialmente, 34 pacientes com artrite reumatoide que eram apenas parcialmente responsivos ao metotrexato e prednisona concordaram com a adição de CSA ao tratamento por 24 semanas, com continuidade sem interrupção de hidroxicloroquina 400 miligramas (mg) ao dia, durante 16 semanas. Quatro pacientes saíram durante o uso de CSA devido a efeitos colaterais; 3 se recusaram a continuar o tratamento ininterrupto, resultando em 27 pacientes avaliáveis, sendo que 15 desses satisfizeram os critérios do Colégio Americano de Reumatologia para melhora de pelo menos 20% ao final da fase CSA. Três apresentaram recaída durante o uso de hidroxicloroquina, e dois novos respondedores à hidroxicloroquina foram identificados. Os parâmetros clínicos e hematológicos na população tenderam a aumentar a partir dos valores atingidos ao final do tratamento com CSA, mas não de maneira significante. Hipertricose e hipertensão que surgiram durante o uso de CSA se resolveram completamente. Este pequeno estudo piloto não tinha grupo controle. Dados confirmatórios adicionais são necessários (Kim et al, 2001).

TERAPIA COMBINADA

Combinações de doses baixas incluindo ciclofosfamida e hidroxicloroquina parecem ser muito eficazes, mas tóxicas. Tem-se relatado que a combinação de hidroxicloroquina, metotrexato e azatioprina é muito eficiente. A terapia combinada de aurotiomalato sódico e hidroxicloroquina mostrou benefício marginal em relação ao aurotiomalato sódico isoladamente. A maioria desses relatos fora de natureza preliminar ou envolveram números pequenos de pacientes (Scott et al, 1989; Paulus, 1988). A combinação de hidroxicloroquina, sulfasalazina, e metotrexato foi mais eficaz que metotrexato isoladamente ou hidroxicloroquina e sulfasalazina (O'Dell et al, 1996).

Metotrexato em combinação com sulfasalazina e hidroxicloroquina é mais eficaz que uma ou outra terapia isolada para o tratamento da artrite reumatoide. Em um estudo de dois anos, os pacientes (n=102) foram randomizados para tratamento com metotrexato isoladamente (7,5 a 17,5 mg por semana), a combinação de sulfasalazina (500 mg duas vezes por dia) e hidroxicloroquina (200 mg duas vezes ao dia), ou todos os três fármacos. O benefício foi determinado em dois anos de tratamento no qual os sintomas da artrite melhoraram em 50% sem evidência de toxicidade da droga. Setenta e sete por cento dos pacientes tratados com a combinação dos três fármacos receberam benefício quando comparado a 33% dos pacientes tratados com metotrexato e 40% dos pacientes tratados com os dois fármacos, sulfasalazina e hidroxicloroquina. Apesar dos efeitos colaterais serem comuns, a toxicidade não foi maior com a combinação dos três fármacos que com metotrexato isoladamente (O'Dell et al, 1996).

A terapia combinada com aurotiomalato sódico (50 mg IM, por 20 semanas, seguido por 50 mg IM a cada 2 semanas) e hidroxicloroquina (200 mg, duas vezes ao dia, durante 6 meses, seguido por uma redução na dose para 200 mg uma vez ao

dia, com base na resposta clínica) se mostrou superior ao aurotiomalato sódico isoladamente para o tratamento da artrite reumatoide durante um estudo randomizado, de 1 ano, envolvendo 101 pacientes. No entanto, o benefício em favor da combinação atingiu significância apenas para a proteína C reativa. O índice geral de atividade da doença foi significativamente melhor com a combinação aos 2 e 12 meses. A toxicidade foi maior durante a terapia combinada, resultando na saída do estudo de 18 pacientes quando comparado a 10 que receberam tratamento ouro isoladamente. Erupção cutânea foi responsável pela maioria dos abandonos no grupo da combinação (10 pacientes); no grupo aurotiomalato sódico, 4 pacientes saíram devido a erupções cutâneas (Scott et al, 1989).

A terapia combinada com ciclofosfamida (média, 30 mg ao dia), azatioprina (média, 74 mg ao dia), e sulfato de hidroxicloroquina (média, 210 mg/dia) foi relatada como eficaz na supressão da doença em 30 dos 31 pacientes com artrite reumatoide refratários à terapia convencional. Foi observada supressão da doença entre 3 a 24 meses após o início da terapia. Após 43 meses de tratamento foi observada remissão completa em 16 pacientes, com supressão parcial ou quase supressão em 14; falta de resposta foi observada em 1 paciente. Houve ocorrência de malignidade em 4 pacientes durante a terapia combinada, resultando em 3 óbitos; no entanto, não ficou claro se a combinação produziu esta complicação. A terapia combinada com esses agentes pode ser considerada para o tratamento da artrite reumatoide grave; porém, o lugar da terapia combinada com agentes de remissão permanece incerto na falta de estudos controlados. Os autores sugerem que a ciclofosfamida deve ser substituída por um agente não alquilante devido ao potencial de produzir câncer (Csuka et al, 1986). Em regime semelhante em 17 pacientes com artrite reumatoide intratável que consistiu de hidroxicloroquina diariamente na dose de 200 a 400 mg, ciclofosfamida 25 mg, e azatioprina 25 mg no qual o tratamento continuou por uma média de 27 meses, foi relatada remissão completa em 5 pacientes, atividade em uma única articulação em apenas 2, supressão parcial da doença em 7, e ausência de resposta em outros 3 (McCarty & Carrera, 1982).

A terapia agressiva com a terapia DMARD tripla por 3 anos em pacientes com diagnóstico recente impediu a destruição articular em 10 de 12 pacientes que completaram o estudo. O tratamento foi iniciado com hidroxicloroquina 400 mg/dia, aurotiomalato sódico 50 mg semanalmente e metotrexato 7,5 mg, por via oral, semanalmente. As doses orais foram reduzidas a metade no segundo e terceiro anos, enquanto a injeção de ouro foi prolongada para 4 semanas. A melhora clínica e hematológica foi observada a partir do terceiro mês, atingindo significância estatística ao final do primeiro ano para medida como VHS, proteína C reativa e fator reumatoide; rigidez matinal, escores de sensibilidade ou inchaço articular, bem como redução das doses orais de prednisona. Todas as melhorias foram mantidas, com exceção do fator reumatide, que retornou aos valores basais. Oito pacientes permaneceram livres de alterações erosivas na articulação ao longo de todo o estudo; dois pacientes com uma ou duas alterações erosivas no basal não apresentaram progressão subsequente. Um paciente desenvolveu alterações iniciais durante o tratamento, e 1 paciente desenvolveu uma segunda lesão durante o tratamento. Sete pacientes saíram do estudo em decorrência de reações adversas características da injeção de ouro (disfunção renal; erupção cutânea; estomatite) ou hidroxicloroquina (erupção cutânea). Os efeitos adversos não foram considerados aditivos entre as três DMARDs (Biasi et al, 1997).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

PLAQUINOL é o sulfato de hidroxicloroquina, um sal cristalino incolor, solúvel em água até um mínimo de 20%, conhecido quimicamente como 2-[4-[(7-cloro-4-quinoil)amino]pentil]etilamino]etanol sulfato (1:1). PLAQUINOL é uma 4-aminoquinolina antimarialírica com ação esquizontocida e algum efeito gametocida, sendo também considerado um antirreumático de ação lenta.

PLAQUINOL possui diversas ações farmacológicas que podem estar envolvidas em seu efeito terapêutico, tais como interação com grupos sulfidrila, interferência com a atividade enzimática (incluindo fosfolipase, NADH-citocromo C redutase, colinesterase, proteases e hidrolases), ligação ao DNA, estabilização das membranas lisossômicas, inibição da formação de prostaglandinas, quimiotaxia das células polimorfonucleares e fagocitose, possível interferência com a produção de interleucina 1 dos monócitos, e inibição da liberação de superoxidase dos neutrófilos. Sua capacidade de concentração nas vesículas ácidas intracelulares e o consequente aumento do pH dessas vesículas poderiam explicar tanto o efeito antimarialírico como a ação antirreumática.

Propriedades Farmacocinéticas

A hidroxicloroquina é rapidamente absorvida após administração oral, com uma biodisponibilidade média de 74%. Distribui-se amplamente pelo organismo, sendo acumulada nas hemácias e em alguns órgãos como os olhos, rins, fígado e pulmões, onde pode se armazenar por tempo prolongado. A hidroxicloroquina é convertida parcialmente em metabólitos

ativos no fígado e é eliminada, sobretudo, por via renal, mas também na bile. A excreção é lenta, sendo a meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 50 dias (sangue total) ou 32 dias (plasma). A hidroxicloroquina atravessa a barreira placentária e possivelmente passa ao leite materno, como a cloroquina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PLAQUINOL é contraindicado em pacientes com maculopatias (retinopatias) pré-existentes e pacientes com hipersensibilidade aos derivados da 4-aminoquinolina.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Antes de iniciar o tratamento prolongado com PLAQUINOL, os pacientes devem realizar um exame oftalmológico cuidadoso nos dois olhos incluindo oftalmoscopia para o teste de acuidade visual, verificação do campo visual, visão para cores e fundoscopia. Então, o exame deve ser repetido de 6 em 6 meses.

A toxicidade na retina é amplamente relacionada à dose. Assim, o risco de danos na retina é pequeno com a dose diária de até 6,5 mg/kg de peso. Exceder a dose diária recomendada aumenta severamente o risco de ocorrência de toxicidade na retina.

O exame oftalmológico deve ser mais frequente e adaptado a cada paciente, nas seguintes situações:

- a) dose diária superior a 6,5 mg/kg de peso. O peso corporal absoluto tomado como parâmetro de dosagem, pode resultar em uma superdosagem no obeso.
- b) insuficiência renal;
- c) dose cumulativa maior que 200 g;
- d) idosos
- e) comprometimento da acuidade visual.

Se ocorrer qualquer distúrbio visual (acuidade visual, visão para cores), o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e o paciente cuidadosamente observado quanto à possível progressão do distúrbio visual. Alterações retinianas (e distúrbios visuais) podem progredir mesmo após o término da terapia (vide Reações Adversas).

Foi demonstrado que a hidroxicloroquina causa hipoglicemia severa incluindo perda de consciência que pode ser um risco para a vida em pacientes tratados com e sem medicação antidiabética (vide “Interações Medicamentosas” e “Reações adversas”). Pacientes tratados com hidroxicloroquina devem ser alertados sobre o risco de hipoglicemia e dos sinais e sintomas clínicos associados. Pacientes que apresentarem sintomas sugestivos de hipoglicemia durante o tratamento com hidroxicloroquina devem ter seus níveis de glicose no sangue avaliados e o tratamento revisado, se necessário,

Foram reportados casos raros de comportamento suicida em pacientes tratados com hidroxicloroquina.

Precauções

Casos de cardiomiopatia, resultando em insuficiência cardíaca, em alguns casos com desfecho fatal, têm sido relatados em pacientes tratados com PLAQUINOL (vide Reações Adversas e Superdosagem). A monitorização clínica de sinais e sintomas de cardiomiopatia é aconselhada e PLAQUINOL deve ser descontinuado aos primeiros sinais. Toxicidade crônica deve ser considerada quando distúrbios de condução (bloqueio de ramo/bloqueio átrio-ventricular) e/ou hipertrofia biventricular são diagnosticados (vide Reações Adversas).

Administrar PLAQUINOL com cautela a pacientes com problemas gastrintestinais, neurológicos ou hematológicos, e aqueles com hipersensibilidade à quinina, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, porfiria ou psoríase.

Embora o risco de depressão da medula óssea seja pequeno, aconselha-se hemograma periódico e suspensão do tratamento caso surjam alterações hematológicas.

Crianças pequenas são particularmente sensíveis aos efeitos tóxicos das 4-aminoquinolinas e, portanto, os pacientes devem ser alertados para conservar PLAQUINOL fora do alcance das crianças.

Todos os pacientes submetidos à terapia longo prazo com hidroxicloroquina devem realizar exame periódico da função dos músculos esqueléticos e reflexos tendinosos. Caso seja observada fraqueza, o medicamento deverá ser suspenso.

Gravidez e lactação

A hidroxicloroquina atravessa a barreira placentária. Os dados são limitados com relação ao uso de hidroxicloroquina durante a gravidez. Deve-se observar que doses terapêuticas de 4-aminoquinolinas foram associadas a alterações no sistema

nervoso central tais como ototoxicidade (auditiva e toxicidade vestibular, surdez congênita), hemorragia e pigmentação anormal da retina. O uso da hidroxicloroquina é desaconselhado durante a gravidez, exceto quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais superarem os riscos.

A hidroxicloroquina é excretada em pequena quantidade através do leite materno. Por isso, a administração de hidroxicloroquina a lactantes requer cautela, pois crianças pequenas são extremamente sensíveis aos efeitos tóxicos das 4-aminoquinolininas.

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Populações especiais

Recomenda-se cautela em pacientes com disfunções hepáticas ou renais ou que estejam tomando medicamentos capazes de afetar esses órgãos: pode ser necessária redução da dose da hidroxicloroquina.

Pacientes Idosos

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento por pacientes idosos.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes deverão ser alertados quanto a dirigir veículos e operar máquinas, pois a hidroxicloroquina pode alterar a acomodação visual e provocar visão turva. Caso essa condição não seja auto-limitante, pode haver necessidade de reduzir a dose temporariamente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

PLAQUINOL pode aumentar os níveis de digoxina no plasma. Por isso, os níveis de digoxina sérica devem ser cuidadosamente monitorados em pacientes em uso concomitantes destas substâncias.

Como a hidroxicloroquina pode aumentar os efeitos do tratamento hipoglicêmico, pode ser necessária uma diminuição nas doses de insulina ou drogas antidiabéticas.

Halofantrina prolonga o intervalo QT e não deve ser administrada com outros fármacos que têm o potencial para induzir arritmias cardíacas, incluindo hidroxicloroquina. Além disso, pode haver um aumento do risco de indução de arritmias ventriculares se hidroxicloroquina é utilizada concomitantemente com outras drogas arritmogênicas, tais como amiodarona e moxifloxacina.

Um aumento dos níveis plasmáticos de ciclosporina foi reportado quando a ciclosporina e a hidroxicloroquina foram coadministradas.

A hidroxicloroquina pode diminuir o limiar convulsivo. A coadministração de hidroxicloroquina com outros antimaláricos conhecidos por baixarem o limiar convulsivo (por exemplo, mefloquina) pode aumentar o risco de convulsões.

Além disso, a atividade de drogas antiepilepticas pode ser prejudicada se coadministradas com hidroxicloroquina.

Em um estudo de interação de dose única, foi reportado que a cloroquina reduz a biodisponibilidade do praziquantel. É desconhecido se existe um efeito semelhante quando hidroxicloroquina e praziquantel são coadministrados. Por extrapolação, devido às semelhanças de estrutura e parâmetros farmacocinéticos entre hidroxicloroquina e cloroquina, um efeito similar pode ser esperado para hidroxicloroquina.

Existe o risco teórico de inibição da atividade intracelular da α -galactosidase quando hidroxicloroquina é coadministrada com agalsidase.

PLAQUINOL pode também estar sujeito a várias das interações descritas para a cloroquina, muito embora relatos específicos não tenham sido divulgados. Estão incluídos:

- potencialização da sua ação bloqueadora direta na junção neuromuscular pelos antibióticos aminoglicosídeos;
- inibição do seu metabolismo pela cimetidina, que pode aumentar a concentração plasmática da substância;
- antagonismo do efeito da neostigmina e piridostigmina;
- redução da resposta humoral (mediada por anticorpos) à imunização primária com a vacina humana diploide antirrábica intradérmica;
- tal como para a cloroquina, os antiácidos podem reduzir a absorção do PLAQUINOL, sendo aconselhável observar um intervalo de 4 horas entre a administração do PLAQUINOL e de antiácidos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PLAQUINOL 400mg deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 18 meses a partir da data da fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Comprimido revestido branco, oblongo e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PLAQUINOL deve ser tomado durante uma refeição, ou com um copo de leite.

Doenças reumáticas

A ação do PLAQUINOL é cumulativa e exigirá várias semanas para exercer seus efeitos terapêuticos benéficos, enquanto que efeitos colaterais de baixa gravidade podem ocorrer relativamente cedo. Alguns meses de terapia podem ser necessários antes que os efeitos máximos possam ser obtidos. Caso uma melhora objetiva (redução do edema da articulação, aumento da mobilidade) não ocorra em 6 meses, PLAQUINOL deverá ser descontinuado.

- **Lúpus eritematoso sistêmico e discoide:**

Dose inicial para adultos: 400 a 800 mg diários

Dose de manutenção: 200 a 400 mg diários

- **Artrite reumatoide**

Dose inicial para adultos: 400 a 600 mg diários

Dose de manutenção: 200 a 400 mg diários

- **Artrite crônica juvenil**

A posologia não deve exceder 6,5 mg/kg de peso/dia, até uma dose máxima diária de 400 mg.

- **Doenças fotossensíveis**

O tratamento com PLAQUINOL deve ser de 400 mg/dia no momento inicial e depois reduzido para 200 mg/dia. Se possível, o tratamento deve ser iniciado alguns dias antes à exposição solar.

- **Malária**

Tratamento supressivo

Uso adulto: 1 comprimido de 400 mg de PLAQUINOL em intervalos semanais.

Uso em crianças: a dose supressiva é de 6,5 mg/kg de peso semanalmente. Não deverá ser ultrapassada a dose para adultos, a despeito do peso.

Caso as circunstâncias permitam, o tratamento supressivo deverá ser iniciado 2 semanas antes da exposição. Entretanto, se isso não for possível, uma dose dupla inicial de 800 mg para adultos ou de 12,9 mg/kg para crianças pode ser recomendada, dividida em duas tomadas com 6 horas de intervalo. A terapêutica supressiva deverá ser continuada por 8 semanas após deixar à área endêmica.

Tratamento da crise aguda.

Uso adulto: dose inicial de 800 mg seguida de 400 mg após 6 a 8 horas e 400 mg diários em 2 dias consecutivos (total de 2 g de sulfato de hidroxicloroquina). Um método alternativo, empregando uma única dose de 800 mg (620 mg base) provou ser também eficaz. A dose para adultos também pode ser calculada na base do peso corporal. Esse método é o preferível para uso em pediatria.

Uso em crianças: administrar dose total de 32 mg/kg (não superior a 2 g) dividida em 3 dias, como se segue: primeira dose 12,9 mg/kg (não exceder 800 mg); segunda dose 6,5 mg/kg (não exceder 400 mg) seis horas após a primeira dose; terceira dose 6,5 mg/kg 18 horas após a segunda dose; quarta dose 6,5 mg/kg 24 horas após a terceira dose.

Não há estudos dos efeitos de PLAQUINOL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$);

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$);

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$);

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$);

Reação muito rara ($< 1/10.000$);

Frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Distúrbios hematológicos e do sistema linfático.

Desconhecida: depressão da medula óssea, anemia, anemia aplástica, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imune

Desconhecida: urticária, angioedema, broncoespasmo.

Distúrbios de metabolismo e nutrição

Comum: anorexia.

Desconhecida: hipoglicemias.

A hidroxicloroquina pode exacerbar o quadro de porfiria.

Distúrbios psiquiátricos

Comum: labilidade emocional.

Incomum: nervosismo.

Desconhecida: psicose, comportamento suicida.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia.

Incomum: tontura.

Desconhecida: convulsões têm sido reportadas com esta classe de medicamentos.

Distúrbios oculares

Comum: visão borrada devido distúrbios de acomodação que é dose dependente e reversível.

Incomum: retinopatia, com alterações na pigmentação e do campo visual. Na sua forma precoce, elas parecem ser reversíveis com a suspensão do PLAQUINOL. Caso o tratamento não seja suspenso a tempo existe risco de progressão da retinopatia, mesmo após a suspensão do mesmo. Pacientes com alterações retinianas podem ser inicialmente assintomáticos, ou podem apresentar escotomas visuais paracentral e pericentral do tipo anular, escotomas temporais e visão anormal das cores.

Foram relatadas alterações na córnea incluindo opacificação e edema. Tais alterações podem ser assintomáticas, ou podem causar distúrbios tais como halos, visão borrada ou fotofobia. Estes sintomas podem ser transitórios ou são reversíveis com a suspensão do tratamento.

Desconhecida: casos de maculopatia e degeneração macular foram reportados e podem ser irreversíveis.

Distúrbios de audição e labirinto

Incomum: vertigem, zumbido.

Desconhecida: perda de audição.

Distúrbios cardíacos

Desconhecida: cardiomiopatia que pode resultar em insuficiência cardíaca e em alguns casos com desfecho fatal (vide Advertências e Precauções e Superdosagem). Toxicidade crônica deve ser considerada quando ocorrerem distúrbios de

condução (bloqueio de ramo/bloqueio átrio-ventricular) bem como hipertrofia biventricular. A suspensão do tratamento leva à recuperação.

Distúrbios gastrointestinais

Muito comum: dor abdominal, náusea.

Comum: diarreia, vômito.

Esses sintomas geralmente regredem imediatamente com redução da dose ou suspensão do tratamento.

Distúrbios hepatobiliares

Incomum: alterações da função hepática

Desconhecida: insuficiência hepática fulminante.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo

Comum: erupção cutânea, prurido.

Incomum: alterações pigmentares na pele e nas membranas mucosas, descoloração do cabelo, alopecia.

Estes sintomas geralmente regredem rapidamente com a suspensão do tratamento.

Desconhecida: erupções bolhosas, incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, rash medicamentoso com eosinofilia e sintomas sistêmicos, fotossensibilidade, dermatite esfoliativa, pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA).

PEGA deve ser diferenciada de psoríase, embora a hidroxicloroquina possa precipitar crises de psoríase. Pode estar associada com febre e hiperleucocitose. A evolução do quadro é geralmente favorável após a suspensão do tratamento.

Distúrbios musculoesqueléticos e tecidos conectivos

Incomum: distúrbios motores sensoriais.

Desconhecida: miopatia dos músculos esqueléticos ou neuromiopatia levando à fraqueza progressiva e atrofia dos músculos proximais.

A miopatia pode ser reversível com a suspensão do tratamento, mas a recuperação pode durar alguns meses.

Diminuição dos reflexos tendinosos e anormalidade na condução nervosa.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Uma superdosagem com as 4-aminoquinolinas é particularmente perigosa em crianças uma vez que 1 a 2 g provaram ser fatais.

Os sintomas de superdosagem podem incluir cefaleia, distúrbios da visão, colapso cardiovascular, convulsões, hipocalcemia, alterações do ritmo e condução, incluindo prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular, seguidas de súbita e potencialmente fatal parada cardíaca e respiratória. É necessária intervenção médica imediata uma vez que estes efeitos podem aparecer rapidamente após a ingestão da superdose.

Tratamento

O estômago deverá ser imediatamente esvaziado, por vômito provocado ou por lavagem gástrica. Carvão ativado numa dose de pelo menos 5 vezes a da superdose pode inibir uma posterior absorção, se introduzido no estômago por sonda após a lavagem gástrica e dentro de 30 minutos após a ingestão da superdose.

Alguns estudos referem efeito benéfico do diazepam parenteral em casos de superdosagem. O diazepam pode reverter a cardiotoxicidade da cloroquina.

Se necessário, deverão ser instituídos suporte respiratório e medidas de tratamento do choque.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS. 1.1300.1000

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP n° 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca registrada

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**

sac.brasil@sanofi.com



IB101213