

Reuquinol

sulfato de hidroxicloroquina



FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 400 mg. Caixas com 30 comprimidos revestidos

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Sulfato de hidroxicloroquina 400 mg

Excipientes* q.s.p. 1 comprimido

*Excipientes: croscarmelose sódica, dióxido de titânio, estearato de magnésio, lactose, polividona, amido, hidroxipropilmetilcelulose, polietilenoglicol.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: REUQUINOL possui diversas ações farmacológicas que podem estar envolvidas em seu efeito terapêutico, e é utilizado no tratamento de artrite, lúpus eritematoso, doenças fotossensíveis e malária.

Cuidados de armazenamento: Os comprimidos devem ser mantidos em sua embalagem original, na temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), ao abrigo da umidade e protegidos da luz.

Prazo de validade: Não utilize medicamento com a validade vencida. O prazo de validade de REUQUINOL está impresso na embalagem e é de 24 meses após a data de fabricação.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se estiver amamentando. Apenas o médico pode decidir sobre a administração de REUQUINOL durante a gravidez e a lactação, pois o uso do medicamento nesses períodos necessita de cuidados especiais.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Reações Adversas: Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como distúrbios da visão, erupções na pele, náusea, diarreia, diminuição da audição, tonturas ou dor de cabeça.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Enquanto estiver em tratamento com REUQUINOL não tome nenhum outro medicamento sem o conhecimento do seu médico. Informe ao seu médico se estiver em tratamento com digoxina, antibióticos, cimetidina e antiácidos.

Contra-indicações e precauções: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

O uso de REUQUINOL é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula e em pacientes que já apresentam distúrbios visuais.

Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Riscos da auto-medicação:

NÃO TOMA REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO; PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

REUQUINOL 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-quinolilamino)pentil]etilamino] etanol sulfato (1:1). Cada 100 mg de sulfato são equivalentes a 77,5 mg de hidroxicloroquina base. REUQUINOL é uma 4-aminoquinolina antimalárica com ação esquizotóxica e algum efeito gametocida, sendo também considerado um anti-reumático de ação lenta.

REUQUINOL possui diversas ações farmacológicas que podem estar envolvidas em seu efeito terapêutico, tais como interação com grupos sulfidrílica, 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 transferência com a produção de interleucina 1 dos monócitos, e inibição da liberação de superóxido dos neutrófilos. Sua capacidade de concentração nas vesículas ácidas intracelulares e o consequente aumento do pH dessas vesículas poderiam explicar tanto o efeito antimalárico como a ação anti-reumática.

A hidroxicloroquina, como anti-reumático, atua como um leve imunodepressor, inibindo a produção do fator reumatóide e reagentes da fase aguda. A hidroxicloroquina também acumula-se nas células brancas sanguíneas, estabilizando a membrana lisossômica e inibindo a atividade de muitas enzimas, incluindo a collagenase e a protease que causam danos na cartilagem.

A hidroxicloroquina é rapidamente absorvida após a 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 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.

INDICAÇÕES

Afeções reumáticas e dermatológicas:

Artrite reumatóide.

Artrite reumatóide juvenil.

Lúpus eritematoso sistêmico.

Lúpus eritematoso discóide.

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 provocadas por cepas sensíveis de *P. falciparum*.

CONTRA-INDICAÇÕES

Maculopatias (retinopatias) pré-existent. Pacientes com hipersensibilidade aos derivados da 4-aminoquinolina e em terapia a longo prazo em crianças.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

O risco-benefício deve ser considerado quando existirem os seguintes sintomas:

- **Desordem sanguínea severa:** a hidroxicloroquina pode causar discrasia sanguínea, incluindo agranulocitose, aplasia anêmica, neutropenia, ou trombocitopenia.
- **Distúrbio gastrointestinal:** a hidroxicloroquina pode causar irritação gastrointestinal.
- **Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD):** a hidroxicloroquina pode causar anemia hemolítica em pacientes com deficiência da G6PD, embora não seja provável quando a hidroxicloroquina é administrada em doses terapêuticas.
- **Disfunção hepática:** devido à hidroxicloroquina ser metabolizada no fígado, a disfunção hepática pode causar o aumento da concentração sanguínea de hidroxicloroquina, aumentando o risco de reações adversas.
- **Desordens neurológicas:** a hidroxicloroquina pode causar neuromiopia, ototoxicidade, polineurites e convulsões.
- **Porfíria:** a hidroxicloroquina pode causar exacerbação da porfíria.
- **Psoríase:** a hidroxicloroquina pode precipitar crises severas de psoríase.
- **Presença de alterações no campo visual ou na retina:** a hidroxicloroquina pode causar opacidade da córnea, ceratopatia ou retinopatia.
- **Hipersensibilidade à hidroxicloroquina ou cloroquina.**

É importante monitorar o paciente em tratamento com REUQUINOL, com os seguintes exames:

Contagem sanguínea completa: recomendada periodicamente durante a terapia diária prolongada com hidroxicloroquina; se apresentar discrasia sanguínea severa não atribuída à doença sendo tratada, deve-se considerar a interrupção do tratamento.

Exame neuromuscular, incluindo reflexos do joelho e tornozelo: recomendada periodicamente durante a terapia a longo-prazo com hidroxicloroquina para detectar fraqueza muscular; se ocorrer a fraqueza muscular, o tratamento deve ser interrompido.

Exame oftalmológico, incluindo acuidade visual, oftalmoscopia, e verificação do campo visual: recomendada antes e pelo menos a cada 3 a 6 meses durante terapia diária prolongada, uma vez que foi relatado dano irreversível da retina com o tratamento a longo-prazo ou com altas doses; danos oculares sérios podem estar correlacionados com a dose cumulativa total de mais de 100 gramas de cloroquina (base); entretanto, uma dose diária maior que 310 mg (base), ou 5 mg (base) por kg de peso, diariamente, de hidroxicloroquina pode ser mais um determinante importante. O risco de retinopatia com o uso de 4-aminoquinolinas parece estar relacionado a dose e pode aumentar caso a posologia recomendada seja excedida. Qualquer anormalidade visual ou na retina que não é totalmente explicável pela dificuldade de acomodação ou opacidade da córnea deve ser monitorada seguida de interrupção do tratamento, uma vez que as alterações da retina e distúrbios visuais podem progredir mesmo após cessar a terapia.

Os pacientes deverão ser alertados quanto a dirigir máquinas, pois a hidroxicloroquina pode alterar a acomodação e provocar visão turva. Caso essa condição não seja auto-limitante, pode haver necessidade de reduzir a dose. Recomenda-se cautela em pacientes com disfunções hepáticas e renais ou que estejam tomando medicamentos capazes de afetar esses órgãos: pode ser necessária a redução da dose da hidroxicloroquina.

Malária: 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*. Conseqüentemente, REUQUINOL não previne a infecção por esses plasmódios, nem as recaídas da doença. O tratamento radical da malária por *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* deve associar a hidroxicloroquina a uma 8-aminoquinolina.

Gravidez e Reprodução: A hidroxicloroquina atravessa a placenta. A utilização de REUQUINOL não é recomendada durante a gravidez exceto na supressão ou tratamento da malária, uma vez que a malária é potencialmente mais perigosa para a mãe e para o feto (aborto e morte) que a administração profilática de hidroxicloroquina. A hidroxicloroquina administrada semanalmente em doses quimioprofiláticas, não tem demonstrado causar efeitos adversos ao feto. Entretanto, o risco-benefício deve ser considerado pois as 4-aminoquinolinas administradas em doses terapêuticas, têm demonstrado causar danos no sistema nervoso central, incluindo ototoxicidade (auditiva e vestibular); surdez congênita; hemorragia da retina e pigmentação anormal da retina. A hidroxicloroquina tem mostrado acumular-se seletivamente na estrutura da melanina dos olhos do feto. Pode ser retida no tecido ocular por mais de 5 meses após a eliminação do sangue.

Amamentação: Um caso reportou encontrar uma quantidade bem pequena de hidroxicloroquina no leite materno; a cloroquina é também distribuída no leite. Embora não tenham sido documentados problemas em humanos, o risco-benefício deve ser considerado,

uma vez que os lactentes e crianças são mais sensíveis aos efeitos das 4-aminquinolinas.

Pediatria: Lactentes e crianças são mais sensíveis aos efeitos da hidroxicloroquina e cloroquina. Têm sido reportadas fatalidades após a administração de 750 mg a 1 g de cloroquina; a hidroxicloroquina é equivalentemente tóxica. Terapia a longo prazo com hidroxicloroquina não é normalmente recomendada para crianças. Entretanto, tem sido utilizada na artrite juvenil por um período de 6 meses com pouca ou nenhuma toxicidade.

Geriatrics: Nenhuma informação está disponível aos efeitos da hidroxicloroquina em relação à idade, em pacientes idosos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

REUQUINOL pode aumentar os níveis de digoxina no plasma.

REUQUINOL 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;
- O uso concomitante de penicilamina com hidroxicloroquina pode aumentar a concentração plasmática da penicilamina, aumentando o potencial para reações adversas renais e/ou hematológicas sérias, bem como a possibilidade de reações de pele severas.
- 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 diplóide anti-rábica intradérmica;
- Tal como para a cloroquina, os antiácidos podem reduzir a absorção do REUQUINOL, sendo aconselhável observar um intervalo de 4 horas entre a administração do REUQUINOL e de antiácidos.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas de hidroxicloroquina são usualmente dose-relacionadas. Quando a hidroxicloroquina é utilizada no tratamento a curto-prazo de malária ou outras doenças parasitárias, as reações adversas são normalmente leves e reversíveis. Entretanto, tratamento prolongado e/ou terapia com altas doses, como no tratamento da artrite reumatóide, lúpus eritematoso, ou erupções polimórfas, as reações adversas podem ser sérias e algumas vezes irreversíveis.

Danos na retina irreversíveis podem ser mais prováveis de acontecer quando a dose diária for igual ou exceder o equivalente a 310 mg (base), ou 5 mg (base) por kg ao dia, de hidroxicloroquina.

As seguintes reações adversas foram selecionadas em base aos seus significados clínicos potenciais:

Reações que necessitam de atenção médica:

Incidência menos freqüente

Toxicidade ocular especificamente opacidade da córnea (visão borrosa, ou qualquer alteração na visão); ceratopatia; ou retinopatia.

Incidência rara

Discrasia sanguínea, especificamente agranulocitose (faringite e febre); anemia aplásica (fadiga e fraqueza); neutropenia ou trombocitopenia; alterações emocionais ou psicose; neuromiopia; ototoxicidade; convulsão; depressão da medula óssea, cardiomiopatia.

Reações que necessitam de atenção médica somente se persistirem ou incomodarem:

Incidência mais freqüente

Distúrbio da musculatura ciliar (dificuldade em ler); irritação gastrointestinal (diarréia, perda de apetite, náusea, espasmo estomacal ou dor, vômito); dor de cabeça; prurido.

Incidência menos freqüente

Descoloração do cabelo ou alopecia; descoloração da pele, das unhas ou no interior da boca; tontura; nervosismo; inquietação; "rash" cutâneo ou prurido.

Visão borrosa ou qualquer alteração na visão pode ocorrer após a descontinuação do tratamento.

O REUQUINOL pode também exacerbar a porfiria e precipitar crises severas de psoríase.

POSOLOGIA

REUQUINOL deve ser administrado durante uma refeição, ou com um copo de leite.

As doses abaixo mencionadas referem-se ao sulfato, e não à substância base.

Doses reumáticas

A ação do REUQUINOL 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, REUQUINOL deverá ser descontinuado.

- **Lúpus eritematoso sistêmico e discóide:**

Dose inicial para adultos: 400 a 800 mg diários.

Dose de manutenção: 200 a 400 mg diários.

- **Artrite reumatóide:**

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 REUQUINOL deve restringir-se aos períodos de exposição máxima à luz. Para adultos, recomendam-se 400 mg diários.

Malária

- **Tratamento supressivo:**

Adultos: 1 comprimido de 400 mg de REUQUINOL a intervalos semanais.

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 a área endêmica.

- **Tratamento da crise aguda:**

Adultos: 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. Este método é o preferível para uso em pediatria.

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.

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

Efeitos clínicos:

Após a ingestão de uma superdosagem de hidroxicloroquina, os sintomas tóxicos podem aparecer dentro de 30 minutos. Estes incluem sonolência, distúrbios visuais, colapso cardiovascular, convulsão, seguido por uma repentina parada respiratória e cardíaca.

Doses de fosfato de cloroquina de 0,75 a 1 grama em crianças e 2,25 a 3 gramas em adultos podem ser fatais. A hidroxicloroquina é equivalentemente tóxica.

Os efeitos agudos são toxicidade cardiovascular, especificamente distúrbios de condução ou hipotensão; neurotoxicidade, especificamente sonolência; dor de cabeça; hiper-excitabilidade; convulsão; ou coma; parada respiratória e cardíaca, distúrbios visuais (visão borrosa).

Tratamento:

Como não há um antídoto específico, o tratamento da superdosagem de hidroxicloroquina deve ser sintomático e de suporte:

Para diminuir a absorção: esvaziar o estômago com lavagem gástrica. Administrar carvão ativado com um catártico. A dose do carvão ativado deve ser 5 a 10 vezes a dose estimada de ingestão da droga.

Para aumentar a eliminação: forçar a diurese e acidificar a urina com cloreto de amônio, por exemplo, pode ajudar a promover a excreção urinária de 4-aminquinolina. Ajustar a dose do agente acidificante para manter o pH urinário de 5,5 a 6,5. A monitoração do potássio plasmático é recomendada. Usar com precaução em pacientes com função renal prejudicada e/ou acidose metabólica.

Tratamento específico:

Para convulsão: tratar a convulsão repetitiva ou condições epiléticas com diazepam intravenoso (em 2,5 a 5 mg).

Para hipotensão e choque circulatório: administrar fluido em uma taxa suficiente para manter a produção de urina. Administrar hipertensor intravenoso e/ou drogas inotrópicas, como norepinefrina, dopamina, isoproterenol, ou dobutamina, se necessário.

Um estudo mostrou que a administração por infusão de altas doses de diazepam melhora a função hemodinâmica, e a epinefrina diminui a depressão miocárdica e efeitos vasodilatadores da superdosagem.

Monitoramento:

É recomendada a monitoração do potássio plasmático.

Medidas de suporte:

Manter e assegurar as vias aéreas evidentes, administrando oxigênio, e instituindo respiração controlada e assistida. Em superdosagem severa, tem sido sugerido ventilação mecânica, para prevenir hipoxemia.

PACIENTES IDOSOS

Nenhuma informação está disponível aos efeitos da hidroxicloroquina em relação à idade, em pacientes idosos e devem ser observados os mesmos cuidados recomendados para pacientes adultos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do Lote; Data de Fabricação e Validade: vide Cartucho.

MS - 1.0118.0162

Farmacêutico Responsável:

Dr. Eduardo Sérgio Medeiros Magliano

CRF SP nº 7179

22075/01

19522/01

XI - 07



APSEN FARMACÊUTICA S/A
Rua La Paz, nº 37/67 - Santo Amaro
CEP 04755-020 - São Paulo - SP
CNPJ 62.462.015/0001-29
Indústria Brasileira

CENTRO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
 **0800 16 5678**
LIGAÇÃO GRATUITA
infomed@apsen.com.br
www.apsen.com.br