

PAPILUP[®]

sulfato de hidroxiclороquina

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido revestido

400 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PAPILUP®

sulfato de hidroxicloroquina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 400 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 100* ou 200** unidades.

*Embalagem fracionável

**Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 400 mg contém:

sulfato de hidroxicloroquina*400 mg

excipiente** q.s.p com rev

*equivalente a 309,6 mg de hidroxicloroquina.

**amido, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PAPILUP® é indicado para o tratamento de:

- afecções reumáticas e dermatológicas;
- artrite reumatoide;
- artrite reumatoide juvenil;
- 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, PAPILUP® 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 acetona de triancinolona é recomendado para tratar as lesões cutâneas discoides 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 à 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, sulfassalazina 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 sulfassalazina) foi considerada aquela que proporcionou o maior risco-benefício quando comparado às estratégias que empregaram os DMARDs “potentes” (II; aurotioglucose ou penicilamina) com tempo de latência mais longo, ou DMARDs “leves” (I; hidroxicloroquina ou auranofina) 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 imunossuppressores. Os regimes iniciais do protocolo foram os seguintes:

Estratégia	DMARDs	Dose
I	hidroxicloroquina ou	400 mg VO diariamente
	auranofina	6-9 mg VO diariamente
II	aurotioglucose ou	50 mg IM semanalmente
	d-penicilamina	500-750 mg VO diariamente
III	metotrexato ou	7,5-15 mg VO semanalmente
	sulfassalazina	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 evidência 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
*significadamente melhor com II e III versus I						

**significativamente 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 significativa. Hipertriglicose 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, sulfassalazina, e metotrexato foi mais eficaz que metotrexato isoladamente ou hidroxicloroquina e sulfassalazina (O'Dell et al, 1996).

O metotrexato em combinação com sulfassalazina 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 sulfassalazina (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, sulfassalazina 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 reposta 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 hidroxiquina 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 hidroxiquina 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 melhoras foram mantidas, com exceção do fator reumatoide, 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 hidroxiquina (erupção cutânea). Os efeitos adversos não foram considerados aditivos entre as três DMARDs (Biasi et al, 1997).

Referências bibliográficas

1. Anon: The Canadian Hydroxychloroquine Study Group: a randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 1991; 324:150-154.
2. Biasi D, Caramaschi P, Carletto A, et al: Safety of combination therapy with hydroxychloroquine, gold sodium thiomalate and methotrexate in early rheumatoid arthritis. *Rev Rhum* 1997; 64:521-522.
3. Clark P, Casas E, Tugwell P, et al: Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1993; 119:1067-1071.
4. Clark SK: Cutaneous lupus erythematosus. *Postgrad Med* 1986; 79:195-203.
5. Csuka ME, Carrera GF, & McCarty DJ: Treatment of intractable rheumatoid arthritis with combined cyclophosphamide, azathioprine, and hydroxychloroquine: a follow-up study. *JAMA* 1986; 255:2315-2319.
6. Kim W-U, Seo Y-I, Park S-H, et al: Treatment with cyclosporin switching to hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:514-517.
7. Logan WS: Antimalarials. *Prog in Derm* 1980; 14(1):1-6.
8. McCarty DJ & Carrera GF: Intractable rheumatoid arthritis. *JAMA* 1982; 248:1718-1723
9. Murphy GM, Hawk JLM, & Magnus IA: Hydroxychloroquine in polymorphic light eruption: a controlled trial with drug and visual sensitivity monitoring. *Br J Dermatol* 1987; 116:379-386.
10. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334:1287-1291.
11. Paulus HE: Antimalarial agents compared with or in combination with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med* 1988; 85:45-52.
12. Pavelka K Jr, Pavelak Sen K, Peliskova Z, et al: Hydroxychloroquine sulphate in the treatment of rheumatoid arthritis: a double blind comparison of two dose regimens. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:542-546.
13. Scott DL, Dawes PT, Tunn E, et al: Combination therapy with gold and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1989; 28:128-133.
14. van Jaarsveld CHM, Jacobs JWG, van der Veen MJ, et al: Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:468-477.
15. Werth V & Franks A Jr: Treatment of discoid skin lesions with azathioprine. *Arch Dermatol* 1986; 122:746-747.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

PAPILUP[®] é o sulfato de hidroxiquina, um sal cristalino incolor, solúvel em água até um mínimo de 20%, conhecido quimicamente como 2-[4-[(7-cloro-4-quinolil)amino]pencil]etilamino]etanol sulfato (1:1). O sulfato de hidroxiquina é uma 4-aminoquinolina antimalárica com ação esquizotóxica e algum efeito gametocida, sendo também considerado um antirreumático de ação lenta.

PAPILUP[®] possui diversas ações farmacológicas que podem estar envolvidas em seu efeito terapêutico, tais como interação com grupos sulfidril, 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 antimalárico como a ação antirreumática.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, as concentrações plasmáticas ou sanguíneas máximas são atingidas em aproximadamente 3 a 4 horas. A biodisponibilidade oral média absoluta é de 79% (DP: 12%) em condições de jejum. A alimentação não modifica a biodisponibilidade oral da hidroxicloroquina.

Distribuição

A hidroxicloroquina possui um grande volume de distribuição (5500 L quando avaliado a partir de concentrações sanguíneas, 44 000 L quando avaliado por concentrações plasmáticas), devido ao extenso acúmulo de tecido (como olhos, rins, fígado e pulmões) e tem sido demonstrado o acúmulo nas células sanguíneas, com uma relação sangue/plasma de 7,2. Aproximadamente 50% da hidroxicloroquina se liga às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

A hidroxicloroquina é metabolizada principalmente em N-desetil-hidroxicloroquina e outros dois metabólitos em comum com cloroquina, desetilcloroquina e bidesetilcloroquina. “In vitro”, a hidroxicloroquina é metabolizada principalmente por CYP2C8, CYP3A4 e, CYP2D6, assim como por FMO-1 e MAO-A, sem maior envolvimento de um único CYP ou enzima.

Eliminação

A hidroxicloroquina apresenta um perfil de eliminação multifásico com uma meia-vida terminal longa variando de 30 a 50 dias. Os modelos farmacocinéticos de base fisiológica indicam que meia vida de acumulação efetiva de hidroxicloroquina é de cerca de 5,5 dias e que 90% do estado de equilíbrio é alcançado dentro de 5 semanas no sangue após a administração repetida por via oral de 400 mg de sulfato de hidroxicloroquina uma vez por dia em pacientes com artrite reumatoide. Aproximadamente 20-25% da dose de hidroxicloroquina é eliminada como medicamento inalterado na urina. Após administração oral crônica de 200 mg e 400 mg de sulfato de hidroxicloroquina uma vez por dia em pacientes adultos com lúpus ou artrite reumatoide, as concentrações médias do estado de equilíbrio foram em torno de 450-490 ng/mL e 870-970 ng/mL no sangue, respectivamente.

A farmacocinética da hidroxicloroquina parece ser linear na faixa de dose terapêutica de 200 a 500 mg/dia.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Genotoxicidade

Com base nos estudos de genotoxicidade padrão conduzidos, a hidroxicloroquina não é considerada um risco genotóxico para os humanos.

A hidroxicloroquina não é mutagênica no teste de mutação reversa bacteriana (Ames).

Não mostrou clastogenicidade ou aneugenicidade no teste de micronúcleo “in vivo” em ratos após administração oral e no teste de micronúcleo “in vitro” em linfócitos humanos primários quando conduzido de acordo com os protocolos de teste padrão.

Carcinogenicidade

Não existem dados sobre a carcinogenicidade com hidroxicloroquina.

Em um estudo de 2 anos realizado em ratos com cloroquina, não se observou aumento nas alterações neoplásicas ou proliferativas. Não houve estudo realizado em camundongos. Não houve mudanças proliferativas nos estudos de toxicidade subcrônica.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Existem dados limitados sobre a toxicidade reprodutiva com hidroxicloroquina, portanto, os dados de cloroquina são considerados devido à semelhança de estrutura e propriedades farmacológicas entre os 2 produtos.

Com base em relatórios da literatura de não boas práticas laboratoriais, a cloroquina é teratogênica em ratos após a administração de doses muito altas e supra terapêuticas, por exemplo, entre 250 e 1.500 mg/kg, apresentando uma taxa de mortalidade fetal de 25% e malformações oculares em 45% dos fetos no grupo de 1.000 mg/kg.

Estudos autorradiográficos demonstraram que, quando administrados no início ou no fim da gestação, a cloroquina se acumula nos olhos e ouvidos.

Não existem dados da ação da hidroxicloroquina sobre a fertilidade.

Um estudo, realizado em ratos machos após 30 dias de tratamento oral com 5 mg/dia de cloroquina, apresentou diminuição nos níveis de testosterona, peso dos testículos, epidídimos, vesículas seminais e próstata.

A taxa de fertilidade foi também reduzida em outro estudo com ratos após 14 dias de tratamento intraperitoneal a 10 mg/kg/dia de cloroquina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PAPILUP® é contraindicado em pacientes com maculopatias (retinopatias) pré-existent e pacientes com hipersensibilidade conhecida aos derivados da 4-aminoquinolina.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Hepatotoxicidade

Casos graves de lesão hepática induzida por drogas (DILI), incluindo lesão hepatocelular, hepatite aguda e insuficiência hepática fulminante (incluindo casos fatais) foram relatados durante o uso de sulfato de hidroxicloroquina. Os fatores de risco podem incluir doença hepática pré-existente ou condições predisponentes, como deficiência de uroporfirinogênio descarboxilase ou medicamentos hepatotóxicos concomitantes. A avaliação clínica imediata e a medição dos testes de função hepática devem ser realizadas em pacientes que relatam sintomas que possam indicar lesão hepática. Para pacientes com anomalias significativas da função hepática (vide “Reações Adversas”), os médicos devem avaliar os benefícios/riscos da continuação do tratamento. Reativação da hepatite B A reativação do vírus da hepatite B foi relatada em pacientes tratados com hidroxicloroquina em combinação com outros imunossuppressores.

Retinopatia

Antes de iniciar o tratamento prolongado com **PAPILUP®**, 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 ao menos anualmente.

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 de sulfato de hidroxicloroquina. Exceder a dose diária recomendada aumenta acentuadamente o risco de ocorrência de toxicidade na retina.

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

- dose diária superior ao ideal 6,5 mg/kg de peso (magro). O peso corporal absoluto tomado como parâmetro de dosagem, pode resultar em uma superdosagem no obeso;
- insuficiência renal;
- dose cumulativa maior que 200 g;
- idosos;
- 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”).

O uso concomitante de hidroxicloroquina com medicamentos conhecidos por induzir toxicidade na retina, como por exemplo, o tamoxifeno, não é recomendado.

Hipoglicemia

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.

Prolongamento do intervalo QT

A hidroxicloroquina tem potencial para prolongar o intervalo QTc em pacientes com fatores de risco específicos.

A hidroxicloroquina deve ser utilizada com precaução em pacientes com prolongamento QT congênito ou adquirido documentado e/ou fatores de risco conhecidos para prolongamento do intervalo QT, tais como:

- doença cardíaca, por exemplo, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio;

- condições pró-arrítmicas, por exemplo, bradicardia (< 50 ppm);
 - histórico de disritmias ventriculares;
 - hipocalcemia e/ou hipomagnesemia não corrigida;
 - durante a administração concomitante com agentes que prolongam o intervalo QT (vide “Interações Medicamentosas”), uma vez que isso pode levar a um risco aumentado de arritmias ventriculares.
- A magnitude do prolongamento do QT pode aumentar com concentrações crescentes do fármaco. Por conseguinte, a dose recomendada não deve ser excedida (vide “Interações Medicamentosas”, “Reações Adversas” e “Superdose”).

Considere cuidadosamente os benefícios e riscos antes de prescrever azitromicina ou outros antibióticos macrolídeos para qualquer paciente tomando PAPILUP[®], devido ao potencial de aumento do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular.

Toxicidade cardíaca crônica

Casos de cardiomiopatia, resultando em insuficiência cardíaca, em alguns casos com desfecho fatal, têm sido relatados em pacientes tratados com PAPILUP[®] (vide “Reações Adversas” e “Superdose”). Em múltiplos casos, a biópsia endomiocárdica mostrou associação de cardiomiopatia com fosfolipidose na ausência de inflamação, infiltração ou necrose. A fosfolipidose induzida por drogas pode ocorrer em outros sistemas de órgãos.

O monitoramento clínico de sinais e sintomas de cardiomiopatia é aconselhado e PAPILUP[®] deve ser descontinuado aos primeiros sinais. Toxicidade crônica deve ser considerada quando distúrbios de condução (bloqueio de ramo/bloqueio atrioventricular) e/ou hipertrofia biventricular são diagnosticados. Monitore a função cardíaca conforme clinicamente indicado durante a terapia. Interrompa o uso de sulfato de hidroxicloroquina se houver suspeita ou demonstração de cardiotoxicidade por biópsia de tecido (vide “Reações Adversas”).

Miopatia ou Neuropatia do Músculo Esquelético

Biópsias musculares e nervosas mostraram fosfolipidose associada. A fosfolipidose induzida por drogas pode ocorrer em outros sistemas de órgãos. Descontinuar sulfato de hidroxicloroquina se houver suspeita de toxicidade muscular ou nervosa ou demonstrada por biópsia de tecido.

Agravamento da Miastenia Gravis

Agravamento dos sintomas de miastenia gravis (fraqueza generalizada, incluindo falta de ar, disfagia, diplopia, entre outros) foi relatado em pacientes miastênicos recebendo terapia com hidroxicloroquina.

Reações adversas cutâneas graves (SCARs)

Casos de reações adversas cutâneas graves a medicamentos (SCARs), incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), pustulose exantemática aguda generalizada (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), foram relatados durante o tratamento com hidroxicloroquina. Pacientes com reações dermatológicas graves podem necessitar de hospitalização, pois essas condições podem ser fatais. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorados de perto. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos de reações cutâneas graves, a hidroxicloroquina deve ser imediatamente suspensa e uma terapia alternativa deve ser considerada.

Outros monitoramentos em tratamentos em longo prazo

Pacientes em tratamento em longo prazo, devem realizar contagens periódicas de sangue completo, e caso desenvolvam anormalidades, a hidroxicloroquina deve ser descontinuada (vide “Reações Adversas”).

Todos os pacientes submetidos à terapia em 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 (vide “Reações Adversas”).

Potencial risco carcinogênico

Dados de carcinogenicidade em animais estão disponíveis somente para uma espécie com medicamentos semelhantes à cloroquina e, este estudo foi negativo (vide “Dados de Segurança Pré-Clínicos”). Em humanos, dados são insuficientes para descartar que hidroxicloroquina pode levar a um aumento do risco de câncer em pacientes submetidos ao tratamento em longo prazo.

Comportamento suicida e desordens psiquiátricas

Foram reportados comportamento suicida e desordens psiquiátricas em alguns pacientes tratados com hidroxicloroquina (vide “Reações Adversas”).

Os efeitos colaterais psiquiátricos geralmente ocorrem no primeiro mês após o início do tratamento com hidroxicloroquina e foram relatados também em pacientes sem história prévia de transtornos psiquiátricos. Os pacientes devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico imediatamente se apresentarem sintomas psiquiátricos durante o tratamento.

Distúrbios extrapiramidais

Podem ocorrer distúrbios extrapiramidais com **PAPILUP**[®] (vide “Reações Adversas”).

Toxicidade Renal

Proteinúria com ou sem redução moderada na taxa de filtração glomerular foi relatada com o uso de sulfato de hidroxicloroquina. A biópsia renal mostrou fosfolipidose sem depósitos imunes, inflamação e/ou aumento da celularidade. Os médicos devem considerar a fosfolipidose como uma possível causa de lesão renal em pacientes com distúrbios subjacentes do tecido conjuntivo que estão utilizando sulfato de hidroxicloroquina. A fosfolipidose induzida por drogas pode ocorrer em outros sistemas de órgãos. Descontinuar sulfato de hidroxicloroquina se houver suspeita de toxicidade renal ou se for demonstrada por biópsia de tecido.

Outras precauções

Recomenda-se cautela a pacientes com doença hepática ou renal, nos quais uma redução da dose pode ser necessária, bem como naqueles que tomam medicamentos que afetam esses órgãos.

Recomenda-se cautela a pacientes com problemas gastrintestinais, neurológicos ou hematológicos, e àqueles 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.

Pacientes com porfiria cutânea tardia (PCT) são mais suscetíveis à hepatotoxicidade (vide “Reações Adversas”).

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

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, **PAPILUP**[®] não previne a infecção por esses plasmódios, nem as recaídas da doença.

Uso em Malária

Malária: a hidroxicloroquina não é eficaz contra estirpes resistentes à cloroquina de *P. falciparum*, e não é ativa contra as formas exo-eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* e, portanto, não impedirá a infecção por esses organismos quando administrado profilaticamente, nem prevenir a recidiva da infecção devido a esses organismos.

Gravidez e lactação

Gravidez

Apenas dados de toxicidade reprodutiva limitados estão disponíveis para hidroxicloroquina, portanto, dados da cloroquina são considerados devido à semelhança da estrutura e propriedades farmacológicas entre os 2 produtos. Nos estudos em animais com cloroquina, foi demonstrada toxicidade no desenvolvimento embriofetal com doses supra terapêuticas muito altas (variando de 250 a 1.500 mg/kg de peso corpóreo) (vide “Dados de Segurança Pré-Clínicos”).

Doses recomendadas para profilaxia e tratamento com cloroquina para malária em humanos: a cloroquina tem sido utilizada com segurança em mulheres grávidas. Estudos observacionais, bem como metanálises, incluindo estudos prospectivos com exposição prolongada, não demonstraram aumento do risco de más-formações congênicas ou desfechos negativos na gravidez.

A hidroxicloroquina quando utilizada com altas doses em terapia a longo prazo para doenças autoimunes:

Dados de um estudo de corte de base populacional (Huybrechts et al-2021) incluindo 2.045 gestações expostas à hidroxicloroquina sugerem um pequeno aumento no risco relativo (RR) de malformações congênicas graves associadas à exposição à hidroxicloroquina no primeiro trimestre (n = 112 eventos). Para uma dose diária de ≥ 400 mg, o RR foi de 1,33 (95% CI, 1,08 – 1,65). Para uma dose diária < 400 mg, o RR foi de 0,95 (95% CI, 0,60 – 1,50).

Em doses mais altas ≥ 400 mg, deve-se ter cuidado e a hidroxicloroquina deve ser evitada durante a gravidez, exceto quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais individuais superarem os riscos.

O monitoramento rigoroso da gravidez é recomendado para a detecção precoce de malformações congênicas.

Estudos em animais com cloroquina demonstraram prejuízo na fertilidade em machos (vide “Dados de Segurança Pré-Clínicos”). Não há resultados em humanos.

Lactação

A hidroxicloroquina é excretada no leite materno (menos de 2% da dose materna após correção do peso corporal).

Aplica-se apenas à indicação de malária

A amamentação é possível em caso de tratamento curativo da malária. Embora a hidroxicloroquina seja excretada no leite materno, a quantidade é insuficiente para conferir qualquer proteção contra a malária ao lactente. É necessária quimioprofilaxia separada para o lactente.

Existem dados muito limitados sobre a segurança da criança amamentada durante o tratamento com hidroxicloroquina a longo prazo; o prescritor deve avaliar os potenciais riscos e benefícios do uso de hidroxicloroquina durante a amamentação, de acordo com a indicação e duração do tratamento.

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.

Insuficiência renal

Não é esperado que o comprometimento renal modifique significativamente a farmacocinética da hidroxicloroquina em pacientes com insuficiência renal porque a maior parte da hidroxicloroquina é metabolizada e apenas 20-25% da dose de hidroxicloroquina é eliminada sem alterações na urina. Os modelos farmacocinéticos de base fisiológica mostram que a exposição à hidroxicloroquina aumentaria em 17-30% em pacientes com insuficiência renal grave (vide “Advertências e Precauções”).

Insuficiência hepática

O efeito da insuficiência hepática na farmacocinética da hidroxicloroquina não foi avaliado em um estudo específico de farmacocinética. Os modelos farmacocinéticos de base fisiológica mostram que a exposição à hidroxicloroquina aumentaria em 34-57% nos pacientes com insuficiência hepática moderada e grave (vide “Advertências e Precauções”).

Pacientes idosos

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento por pacientes idosos. Os dados limitados disponíveis em pacientes idosos com artrite reumatoide sugerem que as exposições à hidroxicloroquina permanecem na mesma faixa que as observadas em pacientes mais jovens.

Pacientes pediátricos

A farmacocinética da hidroxicloroquina em crianças com idade inferior a 18 anos ainda não foi estabelecida.

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 autolimitante, pode haver necessidade de reduzir a dose temporariamente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

Insulina e drogas antidiabéticas

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

Medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT/com potencial para induzir arritmia cardíaca

A hidroxicloroquina deve ser utilizada com precaução em pacientes que estejam recebendo medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, por exemplo, antiarrítmicos da classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, alguns anti-infecciosos devido ao aumento do risco de arritmia ventricular (vide “Contraindicações”, “Reações Adversas” e “Superdose”). A halofantrina não deve ser administrada com hidroxicloroquina.

Antibióticos macrolídeos

Dados observacionais mostraram que a coadministração de hidroxicloroquina com azitromicina em pacientes com artrite reumatoide está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular. Considere cuidadosamente a relação risco-benefícios antes de prescrever azitromicina para qualquer paciente que esteja tomando hidroxicloroquina. Uma consideração cuidadosa semelhante em relação risco-benefícios também deve ser realizada antes de prescrever outros antibióticos macrolídeos para qualquer paciente tomando hidroxicloroquina, devido ao potencial de risco semelhante quando a hidroxicloroquina é coadministrada com esses medicamentos

Antimaláricos

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.

Drogas antiepiléticas

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

praziquantel

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.

agalsidase

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

Interações Farmacocinéticas

Em humanos, “in vivo”, a hidroxicloroquina é metabolizada e eliminada sem alterações na urina (20-25% da dose). “In vitro”, a hidroxicloroquina é metabolizada por CYP2C8, CYP3A4 e CYP2D6, assim como por FMO-1 e MAO-A, sem grande envolvimento de um único CYP ou enzima (vide “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”). Portanto, inibidores e indutores de CYP2C8 e CYP3A4 apresentam o potencial de interagir com a hidroxicloroquina. A hidroxicloroquina é um inibidor leve de CYP2D6 e P-glicoproteínas (P-gp) e é previsto ser um inibidor moderado de CYP3A4.

A hidroxicloroquina não apresenta potencial significativo para inibir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e os principais transportadores OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 OCT1, OCT2 e MATEs. A hidroxicloroquina não apresenta potencial significativo para induzir CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4.

Efeitos de outros medicamentos na hidroxicloroquina:

Antiácidos e caulinos

A administração concomitante com antiácidos ou caulinos contendo magnésio pode resultar em redução na absorção de cloroquina. Por extrapolação, a hidroxicloroquina deve, portanto, ser administrada pelo menos com quatro horas de intervalo de antiácidos ou caulino.

Inibidores ou indutores do CYP

Os modelos farmacocinéticos de base fisiológica mostram que fortes inibidores de CYP2C8 ou CYP3A4 aumentariam a exposição à hidroxicloroquina em menos de 1,5 vezes. Na ausência de estudos de interação “in vivo”, recomenda-se cautela (por exemplo, monitoramento de reações adversas) quando inibidores fortes do CYP2C8 e/ou CYP3A4 (como genfibrozila, clopidogrel, ritonavir, itraconazol, claritromicina, suco de toranja) são administrados concomitantemente.

Os modelos farmacocinéticos de base fisiológica mostram que fortes indutores de CYP2C8 e/ou CYP3A4 diminuiriam a exposição à hidroxicloroquina em 2 vezes. Foi relatada falta de eficácia da hidroxicloroquina quando a rifampicina, um indutor forte do CYP2C8 e/ou CYP3A4, foi administrado concomitantemente. Recomenda-se cautela (por exemplo, monitoramento da eficácia) quando indutores fortes do CYP2C8 e do CYP3A4 (como rifampicina, erva de São João, carbamazepina, fenobarbital) são administrados concomitantemente.

Efeitos da hidroxicloroquina em outros medicamentos:

Substratos do CYP3A4

A hidroxicloroquina inibe o CYP3A4 “in vitro” e os modelos farmacocinéticos de base fisiológica mostram que a hidroxicloroquina é um inibidor moderado de CYP3A4 “in vivo”. A hidroxicloroquina aumentaria as exposições de medicamentos altamente metabolizados pelo CYP3A4, tais como midazolam e sinvastatina em 2,3 e 4,2 vezes, respectivamente. Um aumento do nível plasmático de ciclosporina (um substrato CYP3A4 e P-gp) foi relatado quando ciclosporina e hidroxicloroquina foram coadministradas. Recomenda-se cautela (por exemplo, monitorização de reações adversas) quando substratos do CYP3A4 (como ciclosporina, estatinas) são administradas concomitantemente.

Substratos do CYP2D6

A hidroxicloroquina inibe a CYP2D6 “in vitro”. Em pacientes que receberam hidroxicloroquina e uma dose única de metoprolol, CYP2D6 “probe”, a concentração máxima e ASC de metoprolol foram aumentadas em 1,7 vezes, o que sugere que a hidroxicloroquina é um inibidor leve da CYP2D6. Recomenda-se cautela (por exemplo, monitorização de reações adversas ou de concentrações plasmáticas, conforme apropriado) quando forem administrados concomitantemente substratos do CYP2D6 com índice terapêutico estreito (como flecainida, propafenona).

Substratos de glicoproteínas-P

A hidroxicloroquina inibe P-gp “in vitro” em altas concentrações. Portanto, existe um potencial para concentrações aumentadas de substratos da gp-P quando a hidroxicloroquina é concomitantemente administrada. Níveis séricos aumentados de digoxina foram relatados quando a digoxina e hidroxicloroquina foram coadministradas. Recomenda-se cautela (por exemplo, monitoramento de reações adversas ou para concentrações plasmáticas, conforme apropriado) quando substratos da gp-P com índice terapêutico estreito (como digoxina, dabigatran) são administrados concomitantemente.

PAPILUP® 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;
- antagonismo do efeito da neostigmina e piridostigmina;
- redução da resposta humoral (mediada por anticorpos) à imunização primária com a vacina humana diploide antirrábica intradérmica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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 na cor branca, oblongo, biconvexo e monossectado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Doenças reumáticas

A ação de **PAPILUP®** é cumulativa e exigirá várias semanas para exercer seus efeitos terapêuticos benéficos, enquanto 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, **PAPILUP®** 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 **PAPILUP**[®] 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 **PAPILUP**[®] 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 hidroxiclороquina). 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 **PAPILUP**[®] administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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: hipoglicemia.

A hidroxiclороquina pode exacerbar o quadro de porfiria.

Distúrbios psiquiátricos

Comum: labilidade emocional.

Incomum: nervosismo.

Desconhecida: psicose, comportamento suicida, depressão, alucinações, ansiedade, agitação, confusão, delírios, mania e distúrbios do sono.

Distúrbios renais e urinários

Desconhecido: fosfolipidose renal levando a lesão renal.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia.

Incomum: tontura.

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

Distúrbios extrapiramidais, como distonia, discinesia, tremor (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios oculares

Comum: visão borrada devido a 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 descontinuação da hidroxicloroquina. 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 “Superdose”). Toxicidade crônica deve ser considerada quando ocorrerem distúrbios de condução (bloqueio de ramo/bloqueio atrioventricular) bem como hipertrofia biventricular. A suspensão do tratamento leva à recuperação.

Prolongamento do intervalo QT em pacientes com fatores de risco específicos, que podem causar arritmia (torsade de pointes, taquicardia ventricular) (vide “Contraindicações” e “Reações Adversas”).

Distúrbios gastrintestinais

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 dos testes de função hepática.

Desconhecida: lesão hepática induzida por medicamentos (DILI) incluindo lesão hepatocelular, hepatite aguda e 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: eritema multiforme, fotossensibilidade, dermatite esfoliativa, síndrome de Sweet e reações adversas cutâneas graves (SCARs) incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), rash medicamentoso com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) (vide “Advertências e Precauções”).

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 do tecido conjuntivo

Incomum: distúrbios motores sensoriais.

Desconhecida: miopatia dos músculos esqueléticos ou neuromiopia levando à fraqueza progressiva e atrofia do grupo de músculos proximais.

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

Estudos de diminuição dos reflexos tendinosos e anormalidade na condução nervosa (vide “Advertências e Precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

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

Os sintomas de superdose podem incluir cefaleia, distúrbios da visão, choque cardiovascular, convulsões, hipocalcemia, alterações do ritmo e condução, incluindo prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular, complexo QRS com largura aumentada, bradiarritmias, ritmo nodal, bloqueio atrioventricular, 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 superdose. 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.

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0583.0960

Farm. Resp.: Dra. Beatriz Cristina Gama Pompeu

CRF-SP nº 24.130

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901

CNPJ: 45.992.062/0001-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/10/2023.

bula-prof-220466-GER-v1

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/02/2020	0530078/20-9	10457- SIMILAR -Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2019	0336601/19-4	10490 – SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE	30/09/2019	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VPS	Comprimidos revestidos de 400 mg. Embalagens com 10, 20, 30, 60, 100* e 200**. *Embalagem Fracionável ** Embalagem Hospitalar
20/02/2020	0530404/20-1	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	NA	NA	NA	NA	Submissão eletrônica para atualização de texto de bula para adequação a intercambialidade, conforme a RDC 58/2014.	VPS	Comprimidos revestidos de 400 mg. Embalagens com 10, 20, 30, 60, 100* e 200**. *Embalagem Fracionável ** Embalagem Hospitalar
13/07/2020	2266209/20-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos 400 mg. Embalagens com 10, 20, 30, 60, 100* e 200**. *Embalagem Fracionável ** Embalagem Hospitalar
27/11/2020	4194116/20-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	Comprimidos revestidos 400 mg. Embalagens com 10, 20, 30, 60, 100* e 200**. *Embalagem Fracionável ** Embalagem Hospitalar

16/04/2021	1456883/21-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos 400 mg. Embalagens com 10, 20, 30, 60, 100* e 200**. *Embalagem Fracionável ** Embalagem Hospitalar
06/10/2021	3946522/21-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	Comprimido revestido 400 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 100* ou 200** unidades. *Embalagem Fracionável **Embalagem Hospitalar
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS		
09/12/2021	5052092/21-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/12/2021	4941606/21-5	10507 - SIMILAR - Modificação Pós-Registro - CLONE	08/12/2021	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido 400 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 100* ou 200** unidades. *Embalagem Fracionável **Embalagem Hospitalar
22/03/2022	1314708/22-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido revestido 400 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 100* ou 200** unidades. *Embalagem Fracionável **Embalagem Hospitalar
20/10/2022	4846205/22-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimido revestido 400 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 100* ou 200** unidades. *Embalagem Fracionável
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	

									**Embalagem Hospitalar
27/07/2023	0784075/23-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido revestido de 400 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 100* ou 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Comprimido revestido 400 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30,60, 100* ou 200** unidades. *Embalagem Fracionável **Embalagem Hospitalar