

SOBREDOSIS

La sobredosificación con 4-aminoquinolinas es peligrosa sobre todo en niños, tan solo como 1-2 g han producido resultados fatales. Los síntomas de sobredosis pueden incluir dolor de cabeza, alteraciones visuales, colapso cardiovascular, convulsiones, hipopotasemia, y trastornos del ritmo y la conducción, incluida la prolongación del intervalo QT, torsade de pointes, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular seguidos de paro respiratorio y cardíaco súbito y precoz. Dado que estos efectos pueden aparecer poco después de tomar una dosis masiva, el tratamiento debe ser rápido y sintomático. El estómago debe ser evacuado de inmediato, ya sea por emesis o lavado gástrico. El carbón activado en una dosis de al menos cinco veces superior a la sobredosis puede inhibir la absorción adicionalmente si se introduce en el estómago por sonda después del lavado y dentro de los 30 minutos de la ingestión de la sobredosis.

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de referencia:
Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

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

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para Uso exclusivo hospitalario.

Periodo de Vida útil: 36 meses

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50.903

Elaborado en: Virgilio 844 – C.A.B.A
Laboratorio Rontag S.A.
Tel.: 0800-555-RONTAG
Director Técnico: Javier Matías Iglesias Abuín, Farmacéutico.
Fecha de revisión: Enero 2022
Disposición ANMAT: DI-2022-304



Elaborado en: Virgilio 844 CABA.
Laboratorio Rontag S.A. Tel.: 0800-555-766824 (RONTAG)
Director Técnico: Javier Matías Iglesias Abuín, Farmacéutico.

LR511121-V3

Axokine®

Hidroxicloroquina sulfato

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:
Hidroxicloroquina sulfato 200,00 mg;
Fosfato dibásico de calcio 42,00 mg; Sacarosa 150,00 mg; Almidón de maíz 55,00mg; Estearato de magnesio 3,00mg; Opadry- Y-1-7000 10,00 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

Antimalárico.
Código ATC: P01BA02

INDICACIONES

Adultos

Tratamiento de la artritis reumatoide, el lupus eritematoso discoide y sistémico y las afecciones dermatológicas causadas o agravadas por la luz solar.

Población pediátrica

Tratamiento de la artritis idiopática juvenil (en combinación con otras terapias), lupus eritematoso discoide y sistémico.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Acción Farmacológica

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

Propiedades farmacocinéticas

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

Datos preclínicos sobre seguridad

No se dispone de estudios en animales sobre el potencial cancerígeno de la hidroxicloquina. No se pudo excluir un potencial mutagénico.

La hidroxicloroquina atraviesa la placenta y puede provocar daños en los órganos del feto. En estudios con ratones y monos, la cloroquina, una sustancia relacionada con la hidroxicloroquina, resultó en transferencia y acumulación transplacentarias en la corteza suprarrenal y la retina. Las altas dosis maternas de cloroquina fueron fetotóxicas en ratas y causaron anoftalmia y microftalmia. En estudios en ratas, la cloroquina redujo la secreción de testosterona, el peso de los testículos y el epidídimo y provocó la producción de espermatozoides anormales.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos (incluyendo ancianos):

Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Esta dosis no debe superar los 6,5mg/kg/día (calculada a partir del peso corporal ideal y no del peso corporal realy será de 200, 300 o 400 mg por día.

En pacientes capaces de recibir 400 mg al día:

Inicialmente 400 mg diarios en dosis divididas. La dosis puede reducirse a 200mg cuando no hay mejora adicional evidente. La dosis de mantenimiento debe aumentarse a 300 mg o 400 mg diarios si disminuye la respuesta.

Niños:

Debe utilizarse la dosis mínima eficaz y no debe superar los 6,5 mg/kg/día en base al peso corporal ideal. El comprimido de 200 mg, por lo tanto, no es conveniente para el uso en niños con un peso corporal ideal de menos de 31kg. Cada dosis debe tomarse con una comida o un vaso de leche. La hidroxicloroquina es acumulativa en la acción y requerirá varias semanas para ejercer sus efectos beneficiosos, mientras que los efectos secundarios menores pueden ocurrir relativamente pronto. Para el tratamiento de la enfermedad reumática se debe suspender si no hay mejoría a los 6 meses. En las enfermedades sensibles a la luz, el tratamiento sólo debe administrarse durante los períodos de máxima exposición a la luz. Los comprimidos son para administración oral.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la hidroxicloroquina o a alguno de los excipientes
- Hipersensibilidad conocida a los compuestos de 4- aminoquinolina
- Maculopatía ocular preexistente

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos visuales:

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

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

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

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

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

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

Efectos cardíacos

Se han notificado casos de miocardiopatía que dieron lugar a insuficiencia cardíaca, en algunos casos con desenlace fatal, en pacientes tratados con sulfato de hidroxicloroquina. Se recomienda la monitorización clínica de signos y síntomas de miocardiopatía y se debe interrumpir el sulfato de hidroxicloroquina si se desarrolla miocardiopatía. Se debe considerar la toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de la conducción (bloqueo de rama / bloqueo cardíaco aurículoventricular) así como hipertrofia biventricular

Se requiere precaución en las siguientes circunstancias:

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

- pacientes con enfermedad hepática o renal, y en aquellos que toman fármacos que se sabe que afectan esos órganos. En pacientes con función renal o hepática gravemente alterada debe llevarse a cabo la estimación de los niveles plasmáticos de hidroxicloroquina y ajustar la dosis en consecuencia.
- pacientes con trastornos graves gastrointestinales, neurológicos o de la sangre.
- También se recomienda precaución en pacientes con sensibilidad a la quinina, aquellos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, aquellos con porfiria cutánea tarda que puede verse agravada por la hidroxicloroquina y en pacientes con psoriasis, ya que parece aumentar el riesgo de reacciones cutáneas.

Trastornos de la sangre

Aunque el riesgo de depresión de la médula ósea es bajo, son aconsejables los hemogramas periódicos, ya que se han informado anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, disminución de glóbulos blancos y trombocitopenia. **AXOKINE®** debe interrumpirse si se desarrollan anomalías. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la sacarosa, fructosa, galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos tóxicos en niños

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

Hipoglucemia

Se ha demostrado que la hidroxicloroquina causa hipoglucemia grave, incluida la pérdida del conocimiento, que podría ser potencialmente mortal en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos. Se debe advertir a los pacientes tratados con hidroxicloroquina sobre el riesgo de hipoglucemia y los signos y síntomas clínicos asociados. A los pacientes que presenten síntomas clínicos que sugieran hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxicloroquina se les debe controlar el nivel de glucosa en sangre y revisar el tratamiento si es necesario.

Efectos musculoesqueléticos

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

Reacciones dermatológicas:

Se han notificado reacciones cutáneas potencialmente mortales, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de hidroxicloroquina.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y, si están presentes síntomas o signos de SSJ o NET, se debe interrumpir el tratamiento con hidroxicloroquina.

Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET con el uso de hidroxicloroquina, no se debe reiniciar el tratamiento con hidroxicloroquina en este paciente en ningún momento

Trastornos extrapiramidales:

Pueden producirse trastornos extrapiramidales con el sulfato de hidroxicloroquina

Comportamiento suicida y trastornos psiquiátricos

Se han reportado comportamiento suicida y trastornos psiquiátricos en algunos pacientes tratados con Hidroxicloroquina. Los efectos secundarios psiquiátricos ocurren dentro del primer mes luego del comienzo del tratamiento con Hidroxicloroquina y también han sido notificados en personas que no tienen antecedentes de trastornos psiquiátricos. Se debe advertir a los pacientes acerca de buscar una pronta atención médica en caso de que experimenten síntomas psiquiátricos durante el tratamiento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Digoxina

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

Cloroquina

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

Antácidos

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

Antidiabéticos

Dado que hidroxicloroquina puede potenciar los efectos de un tratamiento hipoglucemiante, puede ser necesaria una disminución de la dosis de insulina o de fármacos antidiabéticos

Halofantrina:

La halofantrina prolonga el intervalo QT y no debe administrarse con otros medicamentos que tengan el potencial de inducir arritmias cardíacas, incluida la hidroxicloroquina. Además, puede haber un mayor riesgo de inducir arritmias ventriculares si se usa hidroxicloroquina concomitantemente con otros fármacos arritmogénicos, como amiodarona y moxifloxacino.

Ciclosporina

Se notificó un aumento del nivel de ciclosporina plasmática cuando se administraron concomitantemente ciclosporina e hidroxicloroquina.

Antimaláricos

La hidroxicloroquina puede reducir el umbral convulsivo. La coadministración de hidroxicloroquina con otros antipalúdicos conocidos por reducir el umbral de convulsiones (por ejemplo, mefloquina) puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Antiepilépticos

Además, la actividad de los fármacos antiepilépticos puede verse afectada si se administran conjuntamente con hidroxicloroquina.

Praziquantel

En un estudio de interacción de dosis única, se ha informado que la cloroquina reduce la biodisponibilidad del praziquantel. No se sabe si hay un efecto similar cuando se coadministran hidroxicloroquina y praziquantel. Por extrapolación, debido a las similitudes en la estructura y los parámetros farmacocinéticos entre la hidroxicloroquina y la cloroquina, se puede esperar un efecto similar para la hidroxicloroquina.

Agalsidasa

Existe un riesgo teórico de inhibición de la actividad de la α-galactosidasa intracelular cuando se coadministra hidroxicloroquina con agalsidasa

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

No hay información disponible sobre el efecto del sulfato de hidroxicloroquina sobre la fertilidad humana. En estudios con animales, la cloroquina, una sustancia relacionada con la hidroxicloroquina, mostro efectos adversos sobre la fertilidad masculina.

Embarazo:

Aunque puede atravesar la placenta, ahora se considera que el uso de hidroxicloroquina en el embarazo conlleva un riesgo bajo de daño al feto sin un aumento significativo de malformaciones congénitas. En el LES hay evidencia de que la hidroxicloroquina reduce la actividad de la enfermedad durante el embarazo reforzando la importancia de continuar con esta terapia. De hecho, el embarazo en sí mismo puede inducir brotes de lupus, que pueden prevenirse con hidroxicloroquina. Los estudios preliminares han sugerido que la hidroxicloroquina puede reducir el riesgo de lupus neonatal y bloqueo cardíaco congénito en pacientes con lupus que son anti-Ro positivos. Un estudio publicado recientemente de pacientes embarazadas con síndrome antifosfolípido encontró que la exposición a la hidroxicloroquina estaba relacionada con una tasa de nacidos vivos significativamente más alta. Tomados en conjunto en enfermedades autoinmunes como el lupus y el síndrome antifosfolípido, el balance de beneficios supera cualquier daño potencial al feto y, por lo tanto, debe continuarse con la hidroxicloroquina. En otras enfermedades, el médico que prescribe debe evaluar la relación riesgo / beneficio de la hidroxicloroquina y actuar en consecuencia.

Lactancia:

Los datos sobre seguridad durante la lactancia son limitados pero no se han observado efectos nocivos. La hidroxicloroquina se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna, y las estimaciones de exposición de los lactantes oscilan entre <1% y aproximadamente 3% de la dosis para adultos. Todos los bebés expuestos a la hidroxicloroquina durante el embarazo también habrán estado expuestos durante la lactancia porque la vida media de la hidroxicloroquina es de más de 40 días. La hidroxicloroquina parece tener un bajo riesgo de daño para el bebé. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo si se debe tomar la terapia con hidroxicloroquina durante la lactancia, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia CIOMS, cuando corresponde:

Muy frecuentes (≥1 / 10); Frecuentes (≥1 / 100 a <1/10); Poco frecuentes (≥1 / 1.000 a <1/100); Raras (≥1 / 10.000 a <1 / 1.000); Muy raras (<1 / 10.000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Lista tabulada de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Urticaria, angioedema, broncoespasmo
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa debido a una alteración de la acomodación que depende de la dosis y es reversible.
	Poco frecuente	Puede ocurrir retinopatía con cambios en la pigmentación y defectos del campo visual, pero parece ser poco común si no se excede la dosis diaria recomendada. En su forma inicial, parece reversible al suspender el sulfato de hidroxicloroquina. Si se permite que se desarrolle, puede haber riesgo de progresión incluso después de suspender el tratamiento. Los pacientes con cambios retinianos pueden ser asintomáticos inicialmente, o pueden tener visión escotomatosa con tipos de anillos paracentrales, pericentrales, escotomas temporales y visión anormal del color. Se han notificado cambios en la córnea que incluyen edema y opacidades. Son asintomáticos o pueden causar alteraciones como halos, visión borrosa o fotofobia. Pueden ser transitorios y reversibles al interrumpir el tratamiento.
	No conocida	Se han notificado casos de maculopatías y degeneración macular (el inicio varía de 3 meses a varios años de exposición a hidroxicloroquina) y pueden ser irreversibles.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción cutánea, prurito
	Poco frecuente	Trastornos pigmentarios en piel y membranas mucosas, decoloración del cabello, alopecia Por lo general, estos se resuelven fácilmente al interrumpir el tratamiento.
	No conocida	Erupciones ampollosas que incluyen eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP). La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) debe distinguirse de la psoriasis, aunque la hidroxicloroquina puede precipitar ataques de psoriasis. Puede estar asociado con fiebre e hiperleucocitosis. El resultado suele ser favorable después de la retirada del fármaco.
Desórdenes gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal, náuseas.
	Frecuente	Diarrea, vómitos Estos síntomas suelen desaparecer inmediatamente al reducir la dosis o al interrumpir el tratamiento.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza
	Poco frecuente	Mareo
	No conocida	Se han informado convulsiones con esta clase de fármacos. Trastornos extrapiramidales como distonía, discinesia, temblor
Trastornos cardiacos	No conocida	Miocardiopatía que puede provocar insuficiencia cardíaca y, en algunos casos, un desenlace fatal Se debe considerar la toxicidad crónica cuando se encuentran trastornos de la conducción (bloqueo de rama / bloqueo cardíaco auriculoventricular) así como hipertrofia biventricular. La abstinencia del fármaco puede conducir a la recuperación.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Trastornos sensoriales motores
	No conocida	Miopatía o neuromiopatía del músculo esquelético que conduce a debilidad progresiva y atrofia de grupos de músculos proximales. La miopatía puede ser reversible después de la interrupción del fármaco, pero la recuperación puede llevar muchos meses. Depresión de los reflejos tendinosos y estudios de conducción nerviosa anormal.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	No conocida	Depresión de la médula ósea, anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia y trombocitopenia
Trastornos hepato biliares	Poco frecuente	Pruebas de función hepática anormales
	No conocida	Insuficiencia hepática fulminante
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Anorexia
	No conocida	Hipoglucemia. La hidroxicloroquina puede precipitar o exacerbar la porfiria
Trastornos del oído y del laberinto.	Poco frecuente	Vértigo, tinnitus
	No conocida	Pérdida de la audición
Desórdenes psiquiátricos	Frecuente	Labilidad afectiva
	Poco frecuente	Nerviosismo
	No conocida	Comportamiento suicida, psicosis, depresión, alucinaciones, ansiedad, agitación, confusión, ilusiones, manía y trastornos del sueño.