



Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

PLAQUENIL (hydroksychlorochina) 200 mg tabletki powlekane

Stosowanie hydroksychlorochiny w leczeniu COVID-19 – ryzyko wydłużenia odstępu QT i interakcji lekowych

Szanowni Państwo,

Firma Sanofi w porozumieniu z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, pragnie przekazać następujące ważne informacje dotyczące hydroksychlorochiny:

Podsumowanie

- Hydroksychlorochina nie ma pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do stosowania w leczeniu choroby COVID-19 w żadnym kraju świata. Dlatego każde przepisanie hydroksychlorochiny w tym celu ma status pozarejestacyjny (*off-label*).
- Wiadomo, że hydroksychlorochina powoduje wydłużenie odstępu QT i wynikające z tego zaburzenia rytmu serca, w tym typu *torsade de pointes*, u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka. Nasilenie wydłużenia odstępu QT może również zwiększać się wraz z rosnącym stężeniem hydroksychlorochiny. To ryzyko sercowe może być zwiększone w przypadku stosowania hydroksychlorochiny łącznie z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, takimi jak azytromycyna.
- W ostatnim czasie zaobserwowano znaczny wzrost liczby zgłoszeń ciężkich i zagrażających życiu przypadków wydłużenia odstępu QT, zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, omdlenia, zatrzymania krążenia i nagłego zgonu, powiązanych czasowo ze stosowaniem hydroksychlorochiny jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, takimi jak azytromycyna.
- Fachowemu personelowi medycznemu zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania hydroksychlorochiny poza zarejestrowanymi wskazaniami (*off-label*) w leczeniu choroby COVID-19. W szczególności u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka (np. w przypadku stosowania hydroksychlorochiny jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo,

że wydłużają odstęp QT, takimi jak niektóre leki przeciwwirusowe, w tym azytromycyna) zaleca się monitorowanie EKG w szpitalu.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Do chwili obecnej nie ma wystarczających dowodów klinicznych pozwalających na wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania hydroksychlorochiny w leczeniu choroby COVID-19, niezależnie od tego, czy jest ona stosowana jako jedyny lek, czy w połączeniu z innymi lekami, takimi jak azytromycyna.

Hydroksychlorochina ma długi okres półtrwania w fazie eliminacji, wynoszący od 30 do 60 dni.

Wiadomo, że hydroksychlorochina wydłuża odstęp QT u niektórych pacjentów w sposób zależny od dawki. Ryzyko sercowe ma charakter wieloczynnikowy i zwiększa się w przypadku połączenia hydroksychlorochiny z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, np. lekami przeciwaritmicznymi klasy IA i III, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwpstrychotycznymi, niektórymi lekami przeciwwirusowymi (takimi jak azytromycyna), a także w związku z występującymi u pacjenta chorobami podstawowymi:

- choroba serca, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego,
- bradykardia (<50 uderzeń/min)
- komorowe zaburzenia rytmu serca w wywiadzie,
- niewyrównana hipokalcemia, hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z chorobami wątroby lub nerek, u których może być konieczne zmniejszenie dawki hydroksychlorochiny.

W ciągu ostatnich kilku tygodni do Globalnego Działu Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii firmy Sanofi zgłoszono znaczną liczbę ciężkich i zagrażających życiu przypadków wydłużenia odstępu QT, zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, omdlenia, zatrzymania akcji serca i nagłego zgonu w związku z leczeniem choroby COVID-19. W większości tych przypadków hydroksychlorochinę podawano jednocześnie z lekiem, o którym wiadomo, że powoduje wydłużenie odstępu QT (np. azytromycyna). U większości pacjentów zaburzenia te ustąpiły po odstawieniu hydroksychlorochiny.

Ze względu na ciężki przebieg tych przypadków stosowanie hydroksychlorochiny, poza zarejestrowanymi wskazaniami w leczeniu choroby COVID-19, powinno być dokładnie oceniane przez lekarzy przepisujących leki, a jej jednoczesne stosowanie z każdym lekiem wydłużającym odstęp QT powinno być nadzorowane przez lekarza w szpitalu, jak również należy uważnie monitorować pacjentów, podejmując co najmniej następujące działania:

- Należy zastosować najmniejszą możliwą dawkę hydroksychlorochiny.
- Należy monitorować pracę serca przy rozpoczęciu i w trakcie leczenia.
- Należy regularnie monitorować poziom potasu i magnezu w surowicy.
- Należy rozważyć przerwanie stosowania hydroksychlorochiny, jeżeli wartość odstępu QTc wzrośnie o >60 milisekund lub bezwzględna wartość odstępu QTc wyniesie >500 milisekund.

Zgłaszanie działań niepożądanych

W ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, firma Sanofi zwraca się z prośbą o zgłaszanie wszelkich przypadków zastosowania leku PLAQUENIL w leczeniu choroby COVID-19, czyli zastosowania *off-label*, niezależnie od tego, czy odnotowano wystąpienie niepożądanych zdarzeń czy nie, bezpośrednio do:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa
tel.: 22 280 00 00, faks: 22 280 06 03
www.sanofi.pl

Wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych należy zgłaszać zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa
tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

lub bezpośrednio do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w Polsce:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa
tel.: 22 280 00 00, faks: 22 280 06 03
www.sanofi.pl

Formularz zgłoszenia działania niepożądanego dostępny jest na stronie:
www.urpl.gov.pl

W razie jakichkolwiek pytań lub w celu uzyskania dodatkowych informacji, prosimy o kontakt z dyrektorem medycznym Magdaleną Chodorowską tel. .: +48 22 280 08 20 , tel. kom:

+48 601 093 551

Z poważaniem,



Magdalena Chodorowska
Dyrektor Medyczny

Załączniki

W załączeniu do komunikatu przedstawiamy proponowane zmiany druków informacyjnych, które firma Sanofi złożyła do lokalnych władz rejestracyjnych, w krajach, w których lek jest zarejestrowany, w celu oceny i zatwierdzenia.

Załącznik 1: Wykaz leków przeciwwskazanych i najnowsze informacje na temat interakcji lekowych i odpowiednich środków ostrożności dotyczących stosowania leku

Załącznik 1:

Wykaz leków przeciwwskazanych i najnowsze informacje na temat interakcji lekowych i odpowiednich środków ostrożności dotyczących stosowania leku

Interakcje farmakodynamiczne

Leki, które mogą wydłużać odstęp QT/powodować zaburzenia rytmu serca

Hydroksychlorochinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o stwierdzonym działaniu wydłużającym odstęp QT, np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpowietrzne, niektóre leki przeciwwskazyjące, ze względu na zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca (patrz punkty Ostrzeżenia i Przedawkowanie). Nie należy stosować halofantryny równocześnie z hydroksychlorochiną.

Leki przeciwcukrzycowe

Ponieważ hydroksychlorochina może nasilać efekty leczenia hipoglikemicznego, konieczne może być zmniejszenie dawek insuliny lub innych leków przeciwcukrzycowych.

Leki przeciw malarii

Stosowanie hydroksychlorochiny jednocześnie z lekami przeciwmalarycznymi, o których wiadomo, że obniżają próg drgawkowy (np. meflochiną), może zwiększać ryzyko drgawek.

Leki przeciwpadaczkowe

Aktywności leków przeciwpadaczkowych może być obniżona, jeśli są stosowane jednocześnie z hydroksychlorochiną.

Inne

Istnieje teoretyczne ryzyko hamowania aktywności wewnątrzkomórkowej α -galaktozydazy podczas stosowania hydroksychlorochiny jednocześnie z agalzydazą.

Wpływ innych produktów leczniczych na hydroksychlorochinę:

Leki zobojętniające kwas żołądkowy

Jednoczesne stosowanie środków zobojętniających zawierających magnez lub kaolinu może prowadzić do zmniejszenia wchłaniania chlorochiny. W związku z tym, na podstawie ekstrapolacji, hydroksychlorochinę należy podawać w odstępie co najmniej dwóch godzin od podania środków zobojętniających lub kaolinu.

Cyklosporyna

Zaobserwowano zwiększone stężenie cyklosporyny w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny i hydroksychlorochiny.

Wpływ hydroksychlorochiny na inne produkty lecznicze:

Digoksyna

Zaobserwowano, że siarczan hydroksychlorochiny zwiększa stężenie digoksyny w osoczu. U pacjentów otrzymujących jednocześnie digoksynę należy uważnie monitorować stężenie tego leku w surowicy.

Prazykwantel

W badaniu interakcji pojedynczej dawki zaobserwowano, że chlorochina zmniejsza biodostępność prazykwantelu. Nie wiadomo, czy podobny efekt występuje w przypadku jednoczesnego stosowania hydroksychlorochiny i prazykwantelu. Na podstawie ekstrapolacji, z uwagi na podobieństwo budowy i parametrów farmakokinetycznych pomiędzy hydroksychlorochiną i chlorochiną, można spodziewać się podobnego efektu w przypadku hydroksychlorochiny.

Ponadto firma Sanofi zaktualizowała informacje w drukach informacyjnych dotyczące bezpieczeństwa stosowania w kwestii potencjalnych interakcji z lekami będącymi inhibitorami lub induktorami CYP, a także substratami P-gp (do których należy digoksyna i cyklosporyna):

Proponowane zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) zostały złożone do oceny i zatwierdzenia w krajach Unii Europejskiej, w których lek jest zarejestrowany (m.in. we Francji) na początku kwietnia 2020 r., dlatego nie znajdują się one jeszcze w obecnie zatwierdzonej ChPL.

Inhibitory lub induktory CYP

Jednoczesne stosowanie cymetydyny, będącej umiarkowanym inhibitorem CYP2C8 i CYP3A4, było związane z 2-krotnym wzrostem ekspozycji na chlorochinę. Na podstawie ekstrapolacji, z uwagi na podobieństwo budowy i szlaków eliminacji metabolicznej pomiędzy hydroksychlorochiną i chlorochiną, można spodziewać się podobnego efektu w przypadku hydroksychlorochiny. Zaleca się zachowanie ostrożności (np. monitorowanie działań niepożądanych) w przypadku jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2C8 i CYP3A4 (takich jak gemfibrozil, klopidogrel, rytonawir, itrakonazol, klarytromycyna, sok grejpfrutowy).

Zaobserwowano brak skuteczności hydroksychlorochiny w przypadku jednoczesnego stosowania ryfampicyny – silnego induktora CYP2C8 i CYP3A4. Zaleca się zachowanie ostrożności (np. monitorowanie skuteczności) w przypadku jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP2C8 i CYP3A4 (takich jak ryfampicyna, ziele dziurawca, karbamazepina, fenobarbital).

Substraty P-gp

Nie oceniano hamującego wpływu hydroksychlorochiny na substraty P-gp. Obserwacje *in vitro* wskazują na to, że wszystkie inne badane aminochinoliny hamują P-gp. W związku z tym istnieje możliwość zwiększenia stężenia substratów P-gp w przypadku jednoczesnego stosowania z hydroksychlorochiną.

Zaobserwowano zwiększone stężenie cyklosporyny w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny i hydroksychlorochiny. Obserwowano też zwiększone stężenie digoksyny w surowicy podczas jednoczesnego stosowania digoksyny i hydroksychlorochiny. Zaleca się zachowanie ostrożności (np. monitorowanie odpowiednio pod kątem działań niepożądanych lub stężenia w osoczu) w przypadku jednoczesnego stosowania substratów P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym (takich jak digoksyna, cyklosporyna, dabigatran).