

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

V Praze, dne 5. 5. 2020

Plaquenil (hydroxychlorochin): Použití hydroxychlorochinu (Plaquenil) v souvislosti s onemocněním COVID 19 – Riziko prodloužení QT intervalu a lékových interakcí

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

společnost sanofi-aventis, s.r.o. (Sanofi) by Vám, po dohodě se Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL), chtěla sdělit následující důležité informace o hydroxychlorochinu:

Shrnutí

- **Hydroxychlorochin není registrován pro léčbu onemocnění COVID-19 nikde na světě. Jakýkoli předpis hydroxychlorochinu pro tento lékařský účel je proto použitím mimo schválenou indikaci, tzv. off-label.**
- **Je známo, že hydroxychlorochin způsobuje prodloužení QT intervalu a následné arytmie, včetně torsade de pointes u pacientů se specifickými rizikovými faktory. Velikost prodloužení QT intervalu se může také zvýšit se zvyšující se koncentrací hydroxychlorochinu. Toto riziko by mohlo být zesíleno současným podáním hydroxychlorochinu s jinými léky, o kterých je známo, že prodloužují QT interval, jako je azithromycin.**
- **Počet hlášených závažných a život ohrožujících případů prodloužení QT intervalu, torsade de pointes, synkopy, srdeční zástavy a případů náhlé smrti časově spojené se souběžným užíváním hydroxychlorochinu s jinými léky, o kterých je známo, že prodloužují interval QT, jako je azithromycin, se nedávno zvýšil.**
- **Zdravotnickým pracovníkům se doporučuje opatrnost při léčbě onemocnění COVID-19 off-label podávaným hydroxychlorochinem. Zejména u pacientů se specifickými rizikovými faktory (např. podávání hydroxychlorochinu s jinými léky, o kterých je známo, že prodloužují QT interval, jako jsou některá antiinfektiva, včetně azithromycinu), se doporučuje monitorování EKG v nemocnici.**
- **Vzhledem k tomu, že v léčbě COVID-19 se zkouší různá dosud nedoložená léčba, je velmi důležité sbírat veškeré informace o možných rizicích. Prosíme všechny lékaře, kteří podávají pacientům off-label hydroxychlorochin, aby hlásili jakékoli své podezření na možný nežádoucí účinek, pomohou tak lépe poznat bezpečnostní profil hydroxychlorochinu v léčbě koronavirové infekce. Informace o hlášení je na konci tohoto sdělení.**

Další informace o bezpečnostních obavách

Dosud neexistuje dostatek klinických důkazů, které by umožnily učinit závěry ohledně klinické účinnosti a bezpečnosti hydroxychlorochinu při léčbě onemocnění COVID-19, ať už se používá jako samostatný přípravek nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky, jako je azithromycin.

Hydroxychlorochin má dlouhý eliminační poločas v rozmezí od 30 do 60 dnů.

Hydroxychlorochin má potenciál prodloužit QT interval u některých pacientů v závislosti na dávce.

Toto riziko je multifaktoriální a zesiluje spojením hydroxychlorochinu s jinými léky, o nichž je známo, že

prodlužují QT interval, např. antiarytmika třídy IA a III, tricyklická antidepresiva, antipsychotika, některá antiinfektiva (např. azithromycin), či dalšími klinickými stavy, např.:

- Onemocnění srdce, srdeční selhání, infarkt myokardu,
- bradykardie (< 50/min),
- ventrikulární dysrytmie v anamnéze,
- nekorigovaná hypokalcemie, hypokalemie a/nebo hypomagnesemie.

Opatrnost se doporučuje u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin, u kterých může být nutné snížení dávky hydroxychlorochinu.

Značný počet závažných a život ohrožujících případů prodloužení QT intervalu, torsade de pointes, synkopy, srdeční zástavy a náhlé smrti byly hlášeny společnosti Sanofi v posledních několika týdnech v souvislosti s léčbou onemocnění COVID-19. Ve většině těchto případů byl hydroxychlorochin podáván současně s léčivem, o němž je známo, že indukuje prodloužení QT intervalu (např. azithromycin). Většina pacientů se po vysazení hydroxychlorochinu zotavila.

Vzhledem k závažnosti těchto případů má být použití off-label hydroxychlorochinu u léčby onemocnění COVID-19 pečlivě vyhodnoceno předepisujícími lékaři a jeho použití v kombinaci s jakýmkoli lékem, který prodlužuje QT interval, má být pod dohledem lékaře v nemocnici. Má být také prováděno pečlivé sledování pacientů, které zahrnuje alespoň následující:

- Použití nejnižší možné dávky hydroxychlorochinu
- Monitoring srdce na počátku a během léčby
- Pravidelné monitorování sérového draslíku a hořčíku
- Zvážit přerušení léčby hydroxychlorochinem, pokud se QTc zvýší o > 60 milisekund nebo absolutní QTc je > 500 milisekund

Další informace

Další informace jsou dostupné na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv: www.sukl.cz

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti důležité pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Hlášení je možné zasílat prostřednictvím tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Adresa pro zaslání je: Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, 100 41, Praha 10, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz. Tyto informace je také možné hlásit společnosti Sanofi, e-mail: PRG.CZ_PHV@sanofi.com

Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci

S případnými dalšími dotazy se prosím obračejte na: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 876/176a, 160 00, Praha. tel.: +420 233 086 111, e-mail: cz-info@sanofi.com

S pozdravem,



MUDr. Helena Průšová
Medical Head Sanofi Genzyme CZ&SK
CZ Country Medical Chair sanofi-aventis, s.r.o

Přílohy

Příloha 1: Nejnovější informace o lékových interakcích a odpovídajících opatřeních pro použití

Příloha č. 1: Nejnovější informace o lékových interakcích a odpovídajících opatřeních pro použití

Aktuální schválený Souhrn údajů o přípravku (SPC) a příbalovou informaci pro pacienta (PIL) naleznete na webové stránce Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Kromě toho byly tyto lékové interakce předloženy SÚKL dne 08. 04. 2020. Schválený Souhrn údajů o přípravku a příbalová informace je proto ještě nezahrnují.

Farmakodynamické interakce

Léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval / s potenciálem vyvolat srdeční arytmií:

U pacientů užívajících léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, např. antiarytmika třídy IA a III tricyklická antidepresiva, antipsychotika, některá antiinfektiva (viz bod Upozornění a bod Předávkování), je třeba podávat hydroxychlorochin s opatrností kvůli zvýšenému riziku ventrikulární arytmie.

Halofantrin se nemá podávat s hydroxychlorochinem.

Účinek jiných léčivých přípravků na hydroxychlorochin

Antacida

Souběžné podávání s antacidou obsahujícími hořčík nebo s kaolinem může vést ke snížené absorpci chlorochinu. Na základě extrapolace se má i hydroxychlorochin podávat minimálně 2 hodiny před nebo po podání antacid nebo kaolinu.

CYP inhibitory a induktory

Souběžné podávání cimetidinu, středně silného inhibitoru CYP2C8 a CYP3A4, vedlo ke dvojnásobnému zvýšení expozice chlorochinu. Na základě extrapolace byla v důsledku podobnosti ve struktuře a metabolických eliminačních drahách mezi hydroxychlorochinem a chlorochinem pozorována podobná interakce pro hydroxychlorochin. Při současném podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP2C8 a CYP3A4 (jako je gemfibrozil, klopidogrel, ritonavir, itraconazol, klarithromycin, grapefruitový džus) se doporučuje opatrnost (např. monitorování nežádoucích účinků).

Nedostatečná účinnost hydroxychlorochinu byla hlášena při současném podávání rifampicinu, silného induktoru CYP2C8 a CYP3A4. Při současném podávání silných induktorů CYP2C8 a CYP3A4 (jako je rifampicin, třezalka tečkovaná, karbamazepin, fenobarbital) se doporučuje opatrnost (např. monitorování účinnosti).

Účinek hydroxychlorochinu na jiné léčivé přípravky:

P-gp substráty

Inhibiční potenciál hydroxychlorochinu na substrátech P-gp nebyl hodnocen. Pozorování *in vitro* ukazují, že všechny ostatní testované aminochinoliny inhibují P-gp. Při současném podávání hydroxychlorochinu tedy existuje možnost zvýšení koncentrací substrátů P-gp. Při současném podávání cyklosporinu s hydroxychlorochinem bylo hlášeno zvýšení hladiny cyklosporinu v plazmě. Při souběžném podávání digoxinu a hydroxychlorochinu byly hlášeny zvýšené hladiny digoxinu v séru. Při současném podávání substrátů P-gp s úzkým terapeutickým indexem (jako je digoxin, cyklosporin, dabigatran) se doporučuje opatrnost (např. monitorování nežádoucích účinků nebo plazmatických koncentrací podle potřeby).