

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom

Bratislava, 11. 5. 2020

Plaquenil (hydroxychlorochín): použitie hydroxychlorochínu (Plaquenil®) v súvislosti s ochorením COVID 19 – Riziko predĺženia QT intervalu a liekových interakcií

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,

spoločnosť sanofi-aventis Slovakia s.r.o. (Sanofi) si Vás po dohode so Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) dovoľuje informovať o nasledujúcich dôležitých informáciách o hydroxychlorochíne:

Zhrnutie

- **Hydroxychlorochín nemá nikde na svete registráciu na liečbu ochorenia COVID-19. Preto akékoľvek predpísanie hydroxychlorochínu lekárom za týmto účelom je použitie nad rámec schválených indikácií tohoto lieku („off-label“).**
- **Je známe, že hydroxychlorochín spôsobuje predĺženie QT intervalu a následné arytmie, vrátane Torsade de Pointes u pacientov so špecifickými rizikovými faktormi. Veľkosť predĺženia QT intervalu sa môže zvýšiť aj so zvyšujúcou sa dávkou hydroxychlorochínu. Toto riziko môže byť potenciované v spojení hydroxychlorochínu s inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, ako je azitromycín.**
- **Nedávno sa významne zvýšil počet hlásených závažných a život ohrozujúcich prípadov predĺženia QT intervalu, Torsade de Pointes, synkopy, zástavy srdca a prípadov náhlej smrti časovo súvisiacich so súbežným užívaním hydroxychlorochínu s inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, ako je azitromycín.**
- **Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča opatrnosť pri liečbe ochorenia COVID-19 „off label“ hydroxychlorochínom. Najmä u pacientov so špecifickými rizikovými faktormi (napr. podávanie hydroxychlorochínu s inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, ako sú niektoré antibiotiká vrátane azitromycínu), sa odporúča monitorovanie EKG v nemocnici.**

Ďalšie informácie súvisiace s bezpečnostnými obavami

Doteraz nie sú k dispozícii dostatočné klinické dôkazy, ktoré by umožnili vyvodiť závery týkajúce sa klinickej účinnosti a bezpečnosti hydroxychlorochínu pri liečbe COVID-19, či už sa používa samotný alebo v kombinácii s inými liekmi, ako je azitromycín.

Hydroxychlorochín má dlhý terminálny polčas eliminácie v rozmedzí od 30 do 60 dní.

O hydroxychlorochíne je známe, že u niektorých pacientov predlžuje QT interval v závislosti od dávky. Toto kardiologické riziko je multifaktoriálne a zosilňuje sa spojením hydroxychlorochínu s inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, napr. antiarytmiká triedy IA a III, tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, niektoré antibiotiká (ako je azitromycín), či iným klinickým stavom pacienta:

- ochorenie srdca, srdcové zlyhanie, infarkt myokardu,
- bradykardia (<50/min),
- anamnéza komorových arytmií,
- nekorigovaná hypokaliémia, hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia.

Opatrnosť sa odporúča u pacientov s ochorením pečene alebo obličiek, u ktorých môže byť nutné zníženie dávky hydroxychlorochínu.

V súvislosti s liečbou ochorenia Covid-19 bol v posledných týždňoch spoločnosti Sanofi hlásený značný počet závažných a život ohrozujúcich prípadov predĺženia QT intervalu, Torsade de Pointes, synkopy, zástavy srdca a náhlej smrti. Vo väčšine týchto prípadov bol hydroxychlorochín podávaný súbežne s liekom, o ktorom je známe, že indukuje predĺženie QT intervalu (napr. azitromycín). Väčšina pacientov sa po vysadení hydroxychlorochínu zotavila.

Vzhľadom k závažnosti týchto prípadov musí byť použitie hydroxychlorochínu „off label“ pri liečbe ochorenia COVID-19 starostlivo vyhodnotené predpisujúcim lekárom a jeho použitie v kombinácii s akýmkoľvek liekom, ktorý predlžuje QT interval, sa musí uskutočniť pod dohľadom lekára v nemocnici. Taktiež pacienti musia byť dôkladne monitorovaní a monitorovanie musí zahŕňať najmenej:

- použitie najnižšej možnej dávky hydroxychlorochínu,
- EKG na začiatku a počas liečby,
- pravidelné monitorovanie sérového draslíka a horčíka,
- zvážiť prerušenie liečby hydroxychlorochínom, ak sa QTc zvýši o 60 milisekúnd alebo absolútny QTc >500 milisekúnd.

Ďalšie informácie

Ďalšie informácie sú k dispozícii na webových stránkach Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv: www.sukl.sk

Povinnosť nahlásovania podozrení na nežiaduce účinky

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky, predávkovanie, chyby v liečbe a “off-label” podanie hydroxychlorochínu v indikácii COVID-19, či už s výskytom nežiaducich reakcií alebo bez neho **prostredníctvom formuláru na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>**

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná ul. 11
825 08 Bratislava 26
tel.: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch.

Kontaktné údaje na držiteľa rozhodnutia o registrácii

Pre ďalšie informácie alebo pre nahlásenie podozrenia na nežiaduce účinky, vrátane off-label použitia, predávkovania a medicínskych chýb môžete kontaktovať sanofi-aventis Slovakia s.r.o., Aupark Tower, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, e-mail: bezpecnostliekov@sanofi.com, tel.: +421 233 100 100.

S pozdravom,



MUDr. Tamara Milly, MBA
Medical Head PC and General Medicines CZ&SK
Country Chair representative
sanofi-aventis Slovakia, s.r.o

Prílohy

V prílohe pre informáciu uvádzame textové znenie, ktoré je predložené Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv v rámci žiadosti o schválenie zmeny v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) Plaquenil.

Príloha 1: Najnovšie informácie o liekových interakciách a príslušné osobitné upozornenia pri používaní.

Príloha 1: Najnovšie informácie o liekových interakciách a príslušné osobitné upozornenia pri používaní

Súhrn charakteristických vlastností lieku Plaquenil platný v súčasnosti nájdete na webovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv www.sukl.sk

Dňa 15. 4. 2020 bola Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv predložená žiadosť o schválenie zmeny týkajúcej sa nasledujúcich liekových interakcií, ktoré majú byť zapracované do SPC. Preto ich aktuálne platné SPC zatiaľ v tomto znení neobsahuje.

Farmakodynamické interakcie

Účinky iných liekov na hydroxychlorochín:

Antacidá

Súbežné podávanie s antacidami obsahujúcimi magnézium alebo s kaolínom môže spôsobiť zníženú absorpciu chlorochínu. Na základe extrapolácie sa preto hydroxychlorochín má podávať najmenej 2 hodiny pred alebo po užití antacid alebo kaolínu.

Inhibítory alebo induktory CYP

Súbežné použitie cimetidínu, stredne silného inhibítora CYP2C8 a CYP3A4, viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu expozície chlorochínu. Na základe extrapolácie bola v dôsledku podobnosti štruktúry a metabolických ciest vylučovania medzi hydroxychlorochínom a chlórchínom pozorovaná podobná interakcia pre hydroxychlorochín. Pri súbežnom podávaní silných alebo stredne silných inhibítorov CYP2C8 a CYP3A4 (ako sú gemfibrozil, klopidogrel, ritonavir, itrakonazol, klaritromycín, grapefruitový džús) sa odporúča opatrnosť (napr. monitorovanie nežiaducich reakcií).

Pri súbežnom podávaní rifampicínu, silného induktora CYP2C8 a CYP3A4, sa zaznamenala nedostatočná účinnosť hydroxychlorochínu. Pri súbežnom podávaní silných induktorov CYP2C8 a CYP3A4 (ako je rifampicín, ľubovník bodkovaný, karbamazepín, fenobarbitál) sa odporúča opatrnosť (napr. monitorovanie účinnosti).

Účinky hydroxychlorochínu na iné lieky:

Substráty P-gp

Inhibičný potenciál hydroxychlorochínu na substrátoch P-gp nebol hodnotený. Pozorovania *in vitro* ukazujú, že všetky ostatné testované aminochinolíny inhibujú P-gp. Preto je pri súbežnom podávaní hydroxychlorochínu potenciál zvyšovať koncentráciu substrátov P-gp. Pri súbežnom podávaní cyklosporínu a hydroxychlorochínu sa zaznamenala zvýšená hladina cyklosporínu v plazme. Pri súbežnom podávaní digoxínu a hydroxychlorochínu boli hlásené zvýšené hladiny digoxínu v sére. Pri súbežnom podávaní substrátov P-gp s úzkym terapeutickým indexom (ako je digoxín, cyklosporín, dabigatran) sa odporúča opatrnosť (napr. monitorovanie nežiaducich účinkov alebo plazmatické koncentrácie podľa potreby).