

Μάϊος 2020

Ενημέρωση για την εκτός ένδειξης χρήση της θειϊκής υδροξυχλωροκίνης [Plaquenil®] στα πλαίσια της COVID-19 και τους σχετικούς κινδύνους

Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας,

Η Sanofi σε συμφωνία με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων θα ήθελε να σας ενημερώσει σχετικά με τις ακόλουθες σημαντικές πληροφορίες για την υδροξυχλωροκίνη:

Σύνοψη

- Η υδροξυχλωροκίνη δεν έχει Άδεια Κυκλοφορίας για την αντιμετώπιση της COVID-19 πουθενά στον κόσμο. Για τον λόγο αυτό, κάθε συνταγογράφηση της υδροξυχλωροκίνης για αυτόν τον ιατρικό σκοπό είναι εκτός ένδειξης και πραγματοποιείται στα πλαίσια της έλλειψης ειδικής θεραπείας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου έναντι του COVID-19 δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί και ευρίσκονται σε εξέλιξη διεθνείς κλινικές μελέτες για να αποσαφηνίσουν τη θέση της στη θεραπεία της νόσου.
- Δεδομένου ότι η υδροξυχλωροκίνη έχει συμπεριληφθεί από την Επιτροπή Αντιμετώπισης Εκτάκτων Συμβάντων Δημόσιας Υγείας από Λοιμογόνους Παράγοντες στον θεραπευτικό αλγόριθμο για την αντιμετώπιση λοίμωξης από COVID-19, αναμένεται να υπάρξει χρήση της. Προκειμένου οι επαγγελματίες υγείας να συνταγογραφήσουν το Plaquenil σε κρούσματα COVID-19, οφείλουν να συμμορφώνονται με την κείμενη νομοθεσία που ρυθμίζει τη χρήση της υδροξυχλωροκίνης εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων
- Με την παρούσα επικοινωνία, η εταιρεία SANOFI επιθυμεί να ενημερώσει τους αρμόδιους επαγγελματίες υγείας σχετικά με το προφίλ ασφάλειας του Plaquenil και παράλληλα να τονίσει τη σημασία της πιστής τήρησης της κείμενης νομοθεσίας και των αρμοδίως επιβεβλημένων, από την Κυβέρνηση και τα Εμπλεκόμενα Υπουργεία, επειγόντων μέτρων όπως αυτά ορίζονται στο ΦΕΚ 75/30-3-2020 “Μέτρα αντιμετώπισης της πανδημίας του κορωνοϊού COVID-19 και άλλες κατεπείγουσες διατάξεις”, όπως αναμένεται να καθοριστούν λεπτομερώς με την σχετική υπουργική απόφαση που εκκρεμεί.
- Οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση της υδροξυχλωροκίνης συμπεριλαμβάνουν σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες, σοβαρή υπογλυκαιμία - κυρίως σε ασθενείς με διαβήτη, βλάβες αμφιβληστροειδούς, αιμόλυση - σε άτομα με έλλειψη ενζύμου G6PD, νευρολογικά και ψυχιατρικά προβλήματα. Η εκτός ένδειξης χορήγηση υδροξυχλωροκίνης σε ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19 και υποκείμενα καρδιολογικά, νευρολογικά και ψυχιατρικά νοσήματα, δύναται να επιδεινώσει την κλινική τους κατάσταση.
- Η υδροξυχλωροκίνη είναι γνωστό ότι προκαλεί παράταση του διαστήματος QT και επακόλουθες αρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένης της ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) σε ασθενείς με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου. Το μέγεθος της παράτασης του διαστήματος QT μπορεί επίσης να αυξηθεί με την αύξηση της συγκέντρωσης της υδροξυχλωροκίνης.
- Προσφάτως έχει αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός των αναφορών για σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT, torsade de pointes, συγκοπής, καρδιακής

ανακοπής και αιφνιδίου θανάτου που συσχετίζονται χρονικά με την ταυτόχρονη χρήση υδροξυχλωροκίνης με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι επιμηκύνουν το διάστημα QT, όπως η αζιθρομυκίνη.

- Συνιστάται στους επαγγελματίες υγείας να είναι προσεκτικοί κατά την εκτός ένδειξης χρήση της υδροξυχλωροκίνης για την αντιμετώπιση της COVID-19 και να λαμβάνουν το πλήρες ιστορικό των ασθενών. Ιδιαίτερα, σε ασθενείς με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου (π.χ. συγχορήγηση με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι επιμηκύνουν το διάστημα QT, όπως ορισμένα αντιλοιμώδη φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της αζιθρομυκίνης ή με φάρμακα που επηρεάζουν την νεφρική κάθαρση της υδροξυχλωροκίνης, όπως η σιπροφλοξασίνη, η σιμετιδίνη κ.ά.), συνιστάται διαρκής παρακολούθηση στο νοσοκομείο. Συνιστάται στους επαγγελματίες υγείας να συμβουλευούνται τα εργαλεία ελέγχου αλληλεπίδρασης φαρμάκων όπως το Liverpool Drug Interaction Group <https://www.covid19-druginteractions.org> καθώς και την εγκεκριμένη Περίληψη Των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
- Συνολικά, η κατανόηση του νέου ιού παραμένει ελλιπής. Με την αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από φάρμακα που χρησιμοποιούνται στα πλαίσια της COVID-19, οι ασθενείς και οι επαγγελματίες υγείας μπορούν να βοηθήσουν να συγκεντρωθεί πολύτιμη τεκμηρίωση για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των φαρμάκων καθώς η πανδημία εξελίσσεται. Ως εκ τούτου, κρίνεται αναγκαίο οι επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ορίζεται παρακάτω (Πρόσκληση αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

Γενικές πληροφορίες σχετικά με την ανησυχία για την ασφάλεια

Το Plaquenil (θειϊκή υδροξυχλωροκίνη) είναι ένα εθνικά εγκεκριμένο προϊόν για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, του δισκοειδή και συστηματικού ερυθρελάτη λύκου και δερματολογικών καταστάσεων που προκαλούνται ή επιδεινώνονται από το ηλιακό φως.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της υδροξυχλωροκίνης στην αντιμετώπιση της COVID-19, χρησιμοποιούμενη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με οποιαδήποτε άλλα φάρμακα όπως η αζιθρομυκίνη.

Η υδροξυχλωροκίνη έχει μεγάλο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής που κυμαίνεται από 30 έως 60 ημέρες και ακόμα και σε συνήθεις δόσεις μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες σε διάφορα οργανικά συστήματα.

Είναι γνωστό ότι η υδροξυχλωροκίνη παρατείνει το διάστημα QT σε κάποιους ασθενείς με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Αυτός ο καρδιακός κίνδυνος είναι πολυπαραγοντικός και ενισχύεται από τη συσχέτιση της υδροξυχλωροκίνης με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, π.χ., αντιαρρυθμικά κατηγορίας IA και III, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, ορισμένα αντιλοιμώδη φάρμακα (όπως η αζιθρομυκίνη), καθώς και από υποκείμενες παθήσεις του ασθενούς:

- καρδιακή νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου,
- βραδυκαρδία (< 50 bpm),
- ιστορικό κοιλιακών αρρυθμιών,
- μη διορθωμένη υπασβεστιαμία, υποκαλιαιμία και/ή υπομαγνησαιμία.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική νόσο, στους οποίους ενδέχεται να χρειάζεται μείωση της δόσολογίας της υδροξυχλωροκίνης. Ένας σημαντικός αριθμός σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή περιστατικών παράτασης του διαστήματος QT, torsade de pointes, συγκοπής, καρδιακής ανακοπής και αιφνιδίου θανάτου έχουν αναφερθεί σε παγκόσμιο επίπεδο στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Sanofi το τελευταίο διάστημα στα πλαίσια της αντιμετώπισης της COVID-19. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις, η υδροξυχλωροκίνη συγχορηγήθηκε με ένα φάρμακο που είναι γνωστό ότι προκαλεί παράταση

του διαστήματος QT (π.χ. αζιθρομυκίνη). Η πλειονότητα των ασθενών ανάρρωσαν μετά τη διακοπή της υδροξυχλωροκίνης.

Υπό το πρίσμα της σοβαρότητας αυτών των περιστατικών, η εκτός ένδειξης χρήση της υδροξυχλωροκίνης για την αντιμετώπιση της COVID-19 θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά από τους συνταγογράφοντες ιατρούς και η χρήση της σε συνδυασμό με κάθε φάρμακο που παρατείνει το διάστημα QT συνιστάται να επιβλέπεται από γιατρό στο νοσοκομείο, και θα πρέπει να γίνεται στενή παρακολούθηση των ασθενών, η οποία να περιλαμβάνει τουλάχιστον τα εξής:

- Χρήση της χαμηλότερης δυνατής δόσης υδροξυχλωροκίνης
- Διεξαγωγή καρδιακής παρακολούθησης στην αρχή και στη διάρκεια της θεραπείας
- Τακτική παρακολούθηση του καλίου και του μαγνησίου ορού
- Να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο διακοπής της υδροξυχλωροκίνης σε περίπτωση αύξησης του QTc κατά >60 χιλιοστά του δευτερολέπτου ή απόλυτης τιμής QTc >500 χιλιοστά του δευτερολέπτου.

Οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση της υδροξυχλωροκίνης συμπεριλαμβάνουν, επιπλέον των σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών, σοβαρή υπογλυκαιμία - κυρίως σε ασθενείς με διαβήτη, σοβαρές βλάβες αμφιβληστροειδούς, αιμόλυση - σε άτομα με έλλειψη ενζύμου G6PD, νευρολογικά και ψυχιατρικά προβλήματα.

Η εκτός ένδειξης χορήγηση φωσφορικής χλωροκίνης σε ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19 και υποκείμενα καρδιολογικά, νευρολογικά και ψυχιατρικά νοσήματα, δύναται να επιδεινώσει την κλινική τους κατάσταση.

Παρακαλείστε να διαβάσετε την επισυναπτόμενη Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) προκειμένου να ενημερωθείτε για το προφίλ ασφάλειας του Plaquenil, και ιδίως τα λήμματα 4.3 (αντενδείξεις), 4.4 (ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις), 4.8 (ανεπιθύμητες ενέργειες) και 5 (φαρμακολογικές ιδιότητες) στις εγκεκριμένες ενδείξεις του φαρμάκου.

Επισημαίνεται ότι, στην εκτός ένδειξης χρήση, και δεδομένης της αυξημένης ημερήσιας δόσης σε σχέση με τη συνήθη στις εγκεκριμένες ενδείξεις καθώς και του στενού θεραπευτικού εύρους του φαρμάκου, θα πρέπει να δίνεται επιπλέον προσοχή σε παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν την τοξικότητα, όπως η μειωμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία του ασθενούς, ιστορικό νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών, διαβήτη ή το σωματικό βάρος του ασθενούς.

Το Plaquenil διατίθεται με περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό, φυλασσόμενη επί διαιτία.

Πρόσκληση για αναφορές

Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να αναφέρουν κάθε εκτός ένδειξης χρήση με ή χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με τη χρήση της υδροξυχλωροκίνης καθώς και κάθε άλλη πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια μέσω του Εθνικού Συστήματος Αυθόρμητης Αναφοράς σύμφωνα με τον Εθνικό Κανονισμό.

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν υδροξυχλωροκίνη. Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες λήψης των φαρμάκων και εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση της υδροξυχλωροκίνης μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/>
- Έντυπη μορφή, αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213 -2040380 ή 213-2040337.
- Υποβολή μέσω ΦΑΞ στο 210 6549585

Εναλλακτικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναφερθούν στη Sanofi-aventis ΑΕΒΕ:

Αλεξάνδρα Αργυράκη, Υπεύθυνη Φαρμακοεπαγρύπνησης Sanofi-Aventis ΑΕΒΕ

Λεωφόρος Συγγρού 348 – Κτίριο Α΄, 17674 Καλλιθέα

Τηλ. 210 9001600

Κιν. 6942458472

e-mail: PV-Greece@sanofi.com

Στοιχεία επικοινωνίας με την εταιρεία

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε είτε στο τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης:
Αλεξάνδρα Αργυράκη, Υπεύθυνη Φαρμακοεπαγρύπνησης,

είτε στο Ιατρικό τμήμα: Αθανάσιος Παπαδημητρίου, Medical Chair Greece & Cyprus, Medical Head Primary Care Greece & Cyprus, Medical Lead South Cluster Thrombosis & Rheumatology

sanofi-aventis ΑΕΒΕ

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α

176 74 Καλλιθέα – Αθήνα

Τηλ.: 210 9001 600

Fax.: 210 9249 140

Με εκτίμηση,

Αλεξάνδρα Αργυράκη

Υπεύθυνη Φαρμακοεπαγρύπνησης, Sanofi-Aventis ΑΕΒΕ

Αθανάσιος Παπαδημητρίου

Medical Chair Greece & Cyprus, Medical Head Primary Care Greece & Cyprus, Medical Lead South Cluster Thrombosis & Rheumatology