

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Hydroxychloroquine TZF (hydroksychlorochina), 200 mg, tabletki powlekane

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

Szanowni Państwo,

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna w porozumieniu z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pragnie przekazać następujące 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 zastosowanie 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. Wydłużenie odstępu QT może również zwiększać się wraz z rosnącym stężeniem hydroksychlorochiny. Ryzyko sercowe może być także 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, omdleń, 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 przeciwzakazne, 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 50 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 skojarzenia hydroksychlorochiny z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, np. lekami przeciwarytmicznymi klasy IA i III, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwpsychotycznymi, niektórymi lekami przeciwnieinfekcyjnymi (takimi jak azytromycyna), a także w związku z występującymi u pacjenta chorobami podstawowymi:

- choroba serca, np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego,
- zaburzenia proarytmiczne, np. bradykardia (częstość rytmu serca <50 uderzeń/min),
- epizody arytmii komorowej w wywiadzie,
- niewyrównana hipokaliemia i/lub hipomagnezemia.

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

W ostatnim czasie zgłoszono znaczną liczbę ciężkich i zagrażających życiu przypadków wydłużenia odstępu QT, zaburzeń rytmu serca typu torsade de pointes, omdleń, 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. Należy zastosować również następujące środki ostrożności:

- 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 Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna zwraca się z prośbą o zgłaszanie wszelkich przypadków zastosowania leku Hydroxycloquine TZF, 200 mg, tabletki powlekane w leczeniu choroby COVID-19, czyli zastosowania off-label, niezależnie od tego, czy odnotowano wystąpienie niepożądanych zdarzeń czy nie, bezpośrednio do:

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna

ul. A. Fleminga 2, 03-176 Warszawa

tel.: + 48 (22) 811 18 14

pharmacovigilance@tzf.pl

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Hydroxychloroquine TZF, 200 mg, tabletki powlekane zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i 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 podmiotu odpowiedzialnego:

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna

ul. A. Fleminga 2, 03-176 Warszawa

tel.: + 48 (22) 811 18 14

pharmacovigilance@tzf.pl

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

W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji, prosimy o kontakt pod numerem telefonu: + 48 (22) 811 18 14.

Z poważaniem,

Edyta Samela

QPPV

Kierownik Działu Bezpieczeństwa Farmakoterapii

Załączniki

Załącznik 1: Wykaz leków przeciwwskazanych i najnowsze informacje na temat interakcji lekowych i odpowiednich środków ostrożności dotyczących stosowania leku Hydroxychloroquine TZF, 200 mg, tabletki powlekane.

Hydroxychloroquine TZF (hydroksychlorochina), 200 mg, tabletki powlekane

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Załącznik 1:

Wykaz leków przeciwwskazanych i najnowsze informacje na temat interakcji lekowych i odpowiednich środków ostrożności dotyczących stosowania leku Hydroxychloroquine TZF, 200 mg, tabletki powlekane.

Interakcje farmakodynamiczne

Leki o stwierdzonym działaniu wydłużającym odstęp QT/ które mogą 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 przeciwpsychotyczne, niektóre leki przeciwinfekcyjne (leki przeciwbakteryjne, takie jak fluorochinolony, np. moksyflokscyna, makrolidy, np. azytromycyna, leki przeciwwirusowe, takie jak sankwinawir, leki przeciwgrzybicze, takie jak flukonazol, leki przeciw pasożytnicze, takie jak pentamidyna), ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca. Nie należy stosować halofantryny równocześnie z hydroksychlorochiną.

Leki przeciwcukrzycowe

Ponieważ hydroksychlorochina może nasilać działanie leków hipoglikemizujących, może być konieczne obniżenie 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 wystąpienia drgawek.

Leki przeciwpadaczkowe

Działanie leków przeciwpadaczkowych może być zaburzone, jeśli są stosowane jednocześnie z hydroksychlorochiną.

Inne

Ze względu na możliwy efekt addycyjny, należy unikać jednoczesnego stosowania z lekami o potencjalnym działaniu toksycznym na narząd wzroku lub na krew.

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

Siarczan hydroksychlorochiny może również podlegać kilku znanym interakcjom chlorochiny, mimo że nie istnieją szczegółowe doniesienia. Należą do nich: nasilenie bezpośredniego działania blokującego połączenie nerwowo-mięśniowe przez antybiotyki aminoglikozydowe; antagonistyczny wpływ na działanie neostygminy i pirydostrygminy; ograniczenie odpowiedzi humoralnej na

pierwotne szczepienie śródskórną szczepionką przeciwko wściekliźnie produkowaną z wykorzystaniem ludzkich komórek diploidalnych.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na hydroksychlorochinę:

Leki zobojętniające kwas żołądkowy i kaolin

Jednoczesne stosowanie z zawierającymi magnez lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy lub kaolinem może prowadzić do obniżenia wchłaniania chlorochiny. W związku z tym, na podstawie ekstrapolacji, hydroksychlorochinę należy podawać w odstępie wynoszącym co najmniej dwie godziny od podania leków zobojętniających kwas żołądkowy lub kaolinu.

Inhibitory lub induktory enzymu CYP

Jednoczesne stosowanie cymetydyny, będącej ogólnym inhibitorem enzymów CYP, było związane z 2-krotnym zwiększeniem ekspozycji na chlorochinę. Ze względu na brak badań *in vivo* dotyczących interakcji zaleca się zachowanie ostrożności (tj. monitorowanie działań niepożądanych) podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną albo silnymi inhibitorami izoenzymów CYP2C8 i/lub CYP3A4 lub CYP2D6 (takimi jak gemfibrozil, kłopidogrel, rytonawir, itrakonazol, klarytromycyna, sok grapefruitowy, fluoksetyna, paroksetyna, chinidyna).

Zgłaszano brak skuteczności hydroksychlorochiny w przypadku jednoczesnego stosowania z ryfampicyną – silnym induktorem izoenzymu CYP2C8 i CYP3A4. Zaleca się zachowanie ostrożności (tj. monitorowanie skuteczności) w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami izoenzymów CYP2C8 i CYP3A4 (takimi jak ryfampicyna, ziele dziurawca, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina).

Wpływ hydroksychlorochiny na inne produkty lecznicze:

Substraty glikoproteiny P

W badaniach *in vitro* hydroksychlorochina w wysokich stężeniach hamuje P-gp. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania z hydroksychlorochiną istnieje możliwość wzrostu stężeń substratów P-gp. Zgłaszano występowanie podwyższonych stężeń digoksyny w surowicy podczas jednoczesnego stosowania digoksyny i hydroksychlorochiny. Zaleca się stosowanie ostrożności (tj. odpowiednio monitorowanie działań niepożądanych lub stężeń w osoczu) podczas jednoczesnego stosowania substratów P-gp o wąskim współczynniku terapeutycznym (takich jak digoksyna, dabigatran).

Substraty CYP2D6

W badaniach *in vitro* hydroksychlorochina hamuje izoenzym CYP2D6. U pacjentów otrzymujących hydroksychlorochinę i pojedynczą dawkę metoprololu, substancji służącej ocenie izoenzymu CYP2D6, wartości C_{max} i AUC metoprololu uległy 1,7-krotnemu zwiększeniu, co sugeruje, że hydroksychlorochina jest umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności (tj. odpowiednio monitorowanie działań niepożądanych lub stężeń w osoczu) podczas jednoczesnego stosowania substratów izoenzymu CYP2D6 o wąskim współczynniku terapeutycznym (takich jak flekainid, propafenon).

Substraty izoenzymu CYP3A4

W badaniach *in vitro* hydroksychlorochina hamuje izoenzym CYP3A4. Zgłaszano występowanie podwyższonego stężenia cyklosporyny w osoczu (substrat izoenzymu CYP3A4 i P-gp) podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny i hydroksychlorochiny. Ze względu na brak badań *in vivo* dotyczących interakcji z substratami wrażliwymi na wpływ na izoenzym CYP3A4 zaleca się zachowanie ostrożności (tj. monitorowanie działań niepożądanych) podczas jednoczesnego stosowania hydroksychlorochiny z substratami izoenzymu CYP3A4 (takimi jak cyklosporyna, statyny).

Prazykwantel

W badaniu interakcji z pojedynczą dawką 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.