

Ohutusalaane teabekiri

Hüdroksüklorokviini (Plaquenil) kasutamine seoses viirusega COVID-19: QT-intervalli pikenemise risk ja ravimitevahelised koostoimed

Lugupeetav tervishoiutöötaja

Kokkuleppel Ravimiametiga edastab sanofi-aventis Estonia OÜ teile olulise ohutusteabe hüdroksüklorokviini kohta.

Ravimiameti juhend hüdroksüklorokviini kasutamiseks COVID-19 puhul Eestis (vt ka www.ravimiamet.ee)

Eestis võib hüdroksüklorokviini kasutamist kaaluda hospitaliseeritud COVID-19 infektsiooniga patsientidel väljaspool kliinilist uuringut järgmiste kriteeriumite alusel:

- patsient ei saa osaleda kliinilises uuringus ja
- on haiglaravil ja
 - on intensiivravil või
 - haiguse kulg on raske (vähemalt üks järgmistest: hingamissagedus ≥ 30 x/min; SpO₂ $\leq 93\%$; PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg; infiltraadid $> 50\%$ kopsuväljast esimese 24...48 tunni jooksul) või
 - on kõrge riskiga (vähemalt üks järgmistest: vanus üle 65 aasta, krooniline organipuudulikkus (kops, süda, maks, neer), diabeet, südame isheemiatõbi, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, 2...3. astme hüpertensioon või muu haiguse raske kulu riski kindlalt tõstev faktor).

Iga patsiendi puhul tuleb

- dokumenteerida patsiendi informeerimine ja nõusolek,
- hoolikalt kaaluda vastunäidustusi ja ohte (sh koostoimeid teiste manustatavate ravimitega) ning
- ALATI teha enne ravi alustamist EKG (hinnata QT aega) ja korrata seda ravi foonil. Ravimit ei tohi COVID-19 patsiendil kasutada, kui EKG-d ei ole tehtud või QTc on oluliselt pikenenud.

Kokkuvõte

- **Hüdroksüklorokviin põhjustab teadaolevalt QT-intervalli pikenemist ja sellele järgnevaid rütmihäireid, sh eluohtlikku ventrikulaarset tahhükardiat (*torsade de pointes*) patsientidel, kellel on spetsiifilised riskifaktorid. QT-intervalli pikenemise ulatus võib suureneeda kontsentratsiooni tõustes.**
- **Riski südamele suurendab kasutamine koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega, näiteks asitromütsiiniga.**

Ohutusealaane lisateave

Siiani ei ole piisavalt kliinilisi tõendeid, et teha järeldusi hüdroksüklorokviini efektiivsuse ja ohutuse kohta COVID-19 ravis, nii monoravimina kui ka kombinatsioonis teiste ravimitega, nt asitromütsiiniga.

Hüdroksüklorokviini poolväärtusaeg on pikk, vahemikus 30...60 päeva.

On teada, et hüdroksüklorokviin pikendab QT-intervalli ja võib põhjustada ohtlikke rütmihäireid. Riski suurendab hüdroksüklorokviini manustamine koos teiste teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega, nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsükklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, mõned infektsioonivastased ravimid (nt asitromütsiin), samuti patsientide kaasuvad seisundid:

- struktuurne südamehaigus, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt;
- bradükardia (< 50 löögi minutis);
- ventrikulaarsed rütmihäired anamneesis;
- korrigeerimata hüpokaltseemia, hüpokaleemia ja/või hüpomagneseemia.

Ettevaatlik tuleb olla maksa- või neeruhaigusega patsientidega, kellel võib olla vajalik hüdroksüklorokviini annuse vähendamine.

Viimasel paaril nädalal on Sanofi andmebaasis suurenenud teadete hulk QT-intervalli piknemise, *torsade de pointes* tahhükardia, sünkoobi, südameseiskuse ja äkksurma juhtudest seoses COVID-19 raviga. Enamikul neist juhtudest manustati hüdroksüklorokviini koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli (nt asitromütsiiniga). Enamik QT-intervalli piknemisega patsiente paranes pärast hüdroksüklorokviiniga ravi lõpetamist.

Nende juhtude tõsidust arvestades peavad arstid hoolikalt hindama hüdroksüklorokviini välja kirjutamist näidustuseväliselt COVID-19 raviks ja selle kasutamine koos mis tahes QT-intervalli pikendava ravimiga peab toimuma arsti järelevalve all haiglas ning patsiente hoolikalt jälgides, mis hõlmab vähemalt:

- võimalikult väikses annuses hüdroksüklorokviini manustamist;
- EKG hindamist ravi alustades ja selle ajal;
- kaaliumi- ja magneesiumisisalduse regulaarset jälgimist seerumis;
- hüdroksüklorokviiniga ravi katkestamist tuleb kaaluda, kui QTc pikeneb > 60 millisekundi võrra või absoluutne QTc on üle 500 millisekundi.

Kõrvaltoimetest teatamine

Palun andke teada hüdroksüklorokviini kõigist võimalikest kõrvaltoimetest COVID-19 haigetel.

Raviamet: kasutage ravimi kõrvaltoimetest teatamise vormi (leitav veebiaadressilt www.raviamet.ee).

Müügiloa hoidja kohaliku esinduse kontaktandmed:

Sanofi-aventis Estonia OÜ, telefon 627 34 88, e-post pharmacovigilance.estonia@sanofi.com.

Lisa: teave koostoime kohta ja vastavad ettevaatusabinõud

Lisa 1: teave koostoime kohta ja vastavad ettevaatusabinõud

Teadaolevalt QT-intervalli pikendavad ravimid, mis võivad põhjustada südame rütmihäireid

Ventrikulaarse arütmia suurenenud risk - hüdroksüklorokviini tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kes kasutavad teadaolevalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid, nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, mõned infektsioonivastased ravimid (asitromütsiin).

Diabeediravimid

Hüpoglükeemiline toime võib tugevneda - vajalik võib olla insuliini või teiste diabeediravimite annuste vähendamine.

Epilepsiavastased ravimid

Epilepsiavastaste ravimite toime võib nõrgeneda.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini sisaldus vereplasmas võib suurenedada.

Digoksiin

Digoksiini sisaldus vereplasmas võib suurenedada - jälgida tuleb digoksiini plasmataset.

CYP inhibiitorid või indutseerijad

Gemfibrosiil, klopidogreel, ritonaviir, itrakonasool, klaritromütsiin (CYP2C8 ja CYP3A4 inhibiitorid) võivad suurendada hüdroksüklorokviini süsteemset saadavust - jälgi patsienti kõrvaltoimete tekke suhtes.

Rifampitsiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal (CYP2C8 ja CYP3A4 indutseerijad) võivad märkimisväärselt vähendada hüdroksüklorokviini toimet.