

Mai 2020

Information importante concernant la sécurité

Utilisation de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®, Hydroxychloroquine Zentiva®) dans le contexte de COVID 19 - Risque d'allongement de l'intervalle QT et d'interactions médicamenteuses

Madame, Monsieur,

Sanofi et Helvepharm, en accord avec Swissmedic, souhaitent vous communiquer les informations importantes suivantes sur l'hydroxychloroquine dans la continuité des informations déjà publiées et disponibles sur le site de Swissmedic portant sur les informations de sécurité, avis et recommandations face au COVID-19.¹

Résumé

- L'hydroxychloroquine n'a, nulle part dans le monde, d'autorisation de mise sur le marché pour la gestion de COVID-19. Par conséquent, toute prescription d'hydroxychloroquine à cette fin médicale est un usage hors AMM (« off-label use »). À ce jour, les données cliniques sont insuffisantes pour tirer une conclusion sur l'efficacité clinique et la sécurité de l'utilisation de l'hydroxychloroquine chez les patients COVID-19, que ce soit en monothérapie ou en combinaison avec d'autres médicaments tels que l'azithromycine.
- L'hydroxychloroquine est connue pour provoquer un allongement de l'intervalle QT et des arythmies subséquentes, y compris une torsade de pointe chez les patients présentant des facteurs de risque spécifiques. L'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT peut également augmenter avec l'augmentation de la concentration d'hydroxychloroquine. Ce risque cardiaque pourrait être potentialisé par l'association de l'hydroxychloroquine avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, comme l'azithromycine.
- Un nombre important de cas graves et potentiellement mortels d'allongement de l'intervalle QT, de torsade de pointe, de syncope, d'arrêt cardiaque et de mort subite temporairement associés à l'utilisation concomitante d'hydroxychloroquine et d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT, comme l'azithromycine, a récemment augmenté.
- Les médecins sont invités à faire preuve de prudence dans l'utilisation d'hydroxychloroquine, hors indications approuvées, dans la gestion de COVID-19. En particulier, chez les patients présentant des facteurs de risque spécifiques (par exemple, la co-administration d'hydroxychloroquine avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT, tels que certains anti-infectieux, dont l'azithromycine), une surveillance ECG cardiaque à l'hôpital est recommandée.

¹ www.swissmedic.ch

Contexte du problème de sécurité

À ce jour, les preuves cliniques sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur l'efficacité clinique et l'innocuité de l'hydroxychloroquine dans la gestion de COVID-19, qu'elle soit utilisée en monothérapie ou en association avec tout autre médicament tel que l'azithromycine.

L'hydroxychloroquine a une longue demi-vie d'élimination terminale allant de 30 à 60 jours.

L'hydroxychloroquine est connue pour prolonger l'intervalle QT chez certains patients de manière dose-dépendante. Ce risque cardiaque est multifactoriel et est potentialisé par l'association d'hydroxychloroquine avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT, par exemple les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, certains anti-infectieux (comme l'azithromycine), ainsi que par les conditions sous-jacentes du patient :

- Maladie cardiaque, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde,
- Bradycardie (<50 bpm),
- Antécédents de troubles du rythme ventriculaire,
- Hypocalcémie, hypokaliémie et / ou hypomagnésémie non corrigées.

La prudence est également recommandée chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou rénale, chez qui, une réduction de la posologie d'hydroxychloroquine peut être nécessaire.

Un nombre important de cas graves et potentiellement mortels d'allongement de l'intervalle QT, de torsade de pointe, de syncope, d'arrêt cardiaque et de mort subite ont été signalés au cours des dernières semaines dans le cadre de la gestion de Covid-19. Dans la plupart de ces cas, l'hydroxychloroquine a été co-administrée avec un médicament connu pour induire un allongement de l'intervalle QT (par exemple l'azithromycine). La majorité des patients se sont rétablis après l'arrêt de l'hydroxychloroquine.

Compte tenu de la gravité de ces cas, l'utilisation d'hydroxychloroquine « off-label » dans la prise en charge de COVID-19 doit être soigneusement évaluée par les prescripteurs et son utilisation en association avec tout médicament prolongeant le QT doit être supervisée par un médecin à l'hôpital, et une surveillance étroite des patients doit être effectuée, comprenant au moins les éléments suivants :

- Utiliser la plus faible dose d'hydroxychloroquine possible
- Effectuer une surveillance cardiaque au début et pendant le traitement
- Surveiller régulièrement le potassium et le magnésium sériques
- Envisager l'arrêt de l'hydroxychloroquine si le QTc augmente de >60 millisecondes ou QTc absolu > 500 millisecondes

Signalement :

Les professionnels de santé doivent signaler toute utilisation hors indications approuvées, avec ou sans effets indésirables associés à l'utilisation de l'hydroxychloroquine, conformément au système national de déclaration spontanée :

Swissmedic recommande aux personnes concernées d'utiliser le système électronique EIViS. Toutes les informations nécessaires sont disponibles sous www.swissmedic.ch.



Point de contact Sanofi :

Si vous avez d'autres questions ou si vous avez besoin d'informations supplémentaires, veuillez vous adresser directement par téléphone ou par courriel à :

- Frank Georgi, Medical Advisor / MSL Manager Established Products, Email : Frank.Georgi2@sanofi.com pour Plaquenil®
- Christoph Sutter, Local Pharmacovigilance Contact, Email : PV-Switzerland@zentiva.com pour Hydroxychloroquine Zentiva®

Avec nos meilleures salutations,

sanofi-aventis (suisse) sa, en collaboration avec Helvepharm

Annexe : Dernières informations sur les interactions médicamenteuses et les précautions d'emploi correspondantes

Pour plus d'informations, l'information professionnelle des produits **Plaquenil®**, **Hydroxychloroquine Zentiva®** en vigueur est disponible sur le site de Swissmedic : www.swissmedicinfo.ch

Par ailleurs, nous portons à votre connaissance qu'une nouvelle mise à jour de l'information professionnelle du produit Plaquenil®, soumise le 29 avril 2020, est en cours de validation, portant sur les sections **Interactions** et **Pharmacocinétique** ainsi que les sections correspondantes de l'information destinée au patient.

L'information principale de cette mise à jour en cours de validation porte essentiellement sur les effets d'autres médicaments sur l'hydroxychloroquine en cas d'utilisation concomitante :

Interactions

Effet d'autres médicaments sur l'hydroxychloroquine :

Inhibiteurs ou inducteurs de CYP :

L'utilisation concomitante de la cimétidine, un inhibiteur modéré du CYP2C8 et du CYP3A4, entraîne une multiplication par deux de l'exposition à la chloroquine. Par extrapolation, en raison des similitudes de structure et de voies d'élimination métabolique entre l'hydroxychloroquine et la chloroquine, une interaction similaire pourrait être observée pour l'hydroxychloroquine. La prudence est recommandée (par exemple, la surveillance des effets indésirables) lorsque des inhibiteurs forts ou modérés du CYP2C8 et du CYP3A4 (tels que le gemfibrozil, le clopidogrel, le ritonavir, l'itraconazole, la clarithromycine, le jus de pamplemousse) sont administrés en même temps.

Un manque d'efficacité de l'hydroxychloroquine a été signalé lorsque la rifampicine, un puissant inducteur du CYP2C8 et du CYP3A4, a été administrée en concomitance. La prudence est recommandée (par exemple, la surveillance de l'efficacité) lorsque des inducteurs puissants du CYP2C8 et du CYP3A4 (tels que la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine, le phénobarbital) sont administrés en même temps.

Antiacides :

L'administration concomitante avec des antiacides contenant du magnésium ou du kaolin peut entraîner une réduction de l'absorption de la chloroquine. Par extrapolation, l'hydroxychloroquine doit donc être administrée à au moins deux heures d'intervalle avec les antiacides ou le kaolin.

Effets de Plaquenil sur d'autres médicaments :

Substrats de la Glycoprotéine P (P-gp) :

Le potentiel inhibiteur de l'hydroxychloroquine sur les substrats de la P-gp n'a pas été évalué. Les observations in vitro montrent que toutes les autres aminoquinoléines testées inhibent la P-gp. Les concentrations de substrats de la P-gp peuvent donc potentiellement être augmentées lorsque l'hydroxychloroquine est administrée en même temps. Des taux sériques accrus de digoxine ont été signalés lorsque la digoxine et la hydroxychloroquine sont coadministrées. La prudence est recommandée (par exemple, la surveillance des effets indésirables ou des concentrations plasmatiques, selon le cas) lorsque des substrats de P-gp à index thérapeutique étroit (tels que la digoxine, la ciclosporine, le dabigatran) sont administrés en même temps.