

Mai 2020

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen

Anwendung von Hydroxychloroquin (Plaquenil®, Hydroxychloroquine Zentiva®) bei COVID-19 Patienten – Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung und Arzneimittelinteraktionen

Sehr geehrte Damen und Herren,

Sanofi und Helvepharm möchten Sie in Abstimmung mit Swissmedic über folgende wichtige Hinweise zu Hydroxychloroquin informieren, die an die bereits veröffentlichten und auf der Website von Swissmedic verfügbaren Informationen über Sicherheitsinformationen, Ratschläge und Empfehlungen bezüglich COVID-19 anknüpfen.¹

Zusammenfassung

- Hydroxychloroquin hat weltweit keine Zulassung zur Behandlung von COVID-19 Patienten. Jede Verschreibung von Hydroxychloroquin zu diesem medizinischen Zweck erfolgt daher ausserhalb der Zulassung („off-label“). Bisher liegen keine ausreichenden klinischen Daten vor, um eine Schlussfolgerung hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Anwendung von Hydroxychloroquin bei COVID-19 Patienten zu ziehen, unabhängig davon, ob es als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln wie Azithromycin eingesetzt wird.
- Hydroxychloroquin kann bekanntermassen zu einer QT-Zeit-Verlängerung und nachfolgend zu Arrhythmien, einschliesslich Torsade de Pointes, führen. Das Ausmass der QT-Zeit-Verlängerung kann mit steigender Hydroxychloroquin-Konzentration zunehmen. Dieses kardiale Risiko kann weiter verstärkt werden bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren und wenn Hydroxychloroquin zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermassen das QT-Intervall verlängern, z. B. Azithromycin.
- Die Anzahl von Berichten über schwerwiegende und lebensbedrohliche Fälle von QT-Zeit-Verlängerungen, Torsade de Pointes, Synkopen, Herzstillständen und plötzlichen Todesfällen in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Hydroxychloroquin zusammen mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermassen das QT-Intervall verlängern wie Azithromycin, hat in letzter Zeit deutlich zugenommen.
- Ärztinnen/Ärzten wird empfohlen, bei der „off-label“ Verwendung von Hydroxychloroquin zur Behandlung von COVID-19 Vorsicht walten zu lassen. Insbesondere bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren (z. B. Anwendung von Hydroxychloroquin zusammen mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermassen das QT-Intervall verlängern, wie einige Antiinfektiva, einschliesslich Azithromycin) wird ein EKG-Monitoring im Krankenhaus empfohlen.

¹ www.swissmedic.ch

Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken

Bisher liegen keine ausreichenden klinischen Daten vor, um eine Schlussfolgerung hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Anwendung von Hydroxychloroquin bei COVID-19 Patienten zu ziehen, unabhängig davon, ob es als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln wie Azithromycin eingesetzt wird.

Hydroxychloroquin besitzt eine lange terminale Eliminationshalbwertszeit von 30 bis 60 Tagen.

Hydroxychloroquin kann bekanntermassen dosisabhängig das QT-Intervall verlängern. Dieses kardiale Risiko ist multifaktoriell und wird verstärkt durch eine gleichzeitige Anwendung von Hydroxychloroquin mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermassen das QT-Intervall verlängern, z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, einige Antiinfektiva (wie Azithromycin), sowie durch die Grunderkrankungen des Patienten:

- Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt,
- Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute),
- ventrikuläre Dysrhythmien in der Vorgeschichte,
- unbehandelte Hypokalzämie, Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie.

Vorsicht ist ausserdem bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion geboten. In diesen Fällen muss gegebenenfalls die Hydroxychloroquin-Dosis vermindert werden.

In den letzten Wochen wurde eine signifikante Anzahl schwerwiegender und lebensbedrohlicher Fälle von QT-Verlängerung, Torsade de Pointes, Synkopen, Herzstillstand und plötzlichem Tod bei COVID-19 Patienten gemeldet. In den meisten dieser Fälle wurde Hydroxychloroquin zusammen mit einem Arzneimittel angewendet, das bekanntermassen eine QT-Zeit-Verlängerung verursacht (z. B. Azithromycin). Die Mehrheit der Patienten erholte sich nach Absetzen von Hydroxychloroquin.

Angesichts der Schwere dieser Fälle muss die off-label Anwendung von Hydroxychloroquin bei COVID-19 Patienten von den verordnenden Ärzten sorgfältig geprüft werden. Die Anwendung von Hydroxychloroquin zusammen mit einem die QT-Zeit verlängernden Arzneimittel sollte in einem Krankenhaus ärztlich überwacht werden. Es ist eine engmaschige Überwachung der Patienten durchzuführen. Die Massnahmen sollten zumindest Folgendes beinhalten:

- Verwenden Sie die niedrigste mögliche Hydroxychloroquin-Dosis
- Führen Sie zu Beginn und während der Behandlung ein EKG-Monitoring durch
- Überwachen Sie regelmässig den Serumkalium- und -Magnesiumspiegel
- Erwägen Sie ein Absetzen von Hydroxychloroquin, wenn die QTc-Zeit um mehr als 60 Millisekunden ansteigt oder die absolute QTc-Zeit auf über 500 Millisekunden ansteigt

Meldung:

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Fall einer „off-label“ Anwendung mit oder ohne unerwünschte Wirkung entsprechend nationalen Richtlinien zu melden.

Swissmedic empfiehlt dafür das entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (EIViS) zu verwenden. Alle erforderlichen Informationen hierzu sind unter www.swissmedic.ch zu finden.

Kontaktangaben:

Sollten Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, so wenden Sie sich bitte an:

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

Mit freundlichen Grüssen

sanofi-aventis (schweiz) ag, in Zusammenarbeit mit Helvepharm AG

Anhang: Neueste Informationen über Arzneimittelinteraktionen und entsprechende Vorsichtsmassnahmen bei der Anwendung

Bitte beachten Sie die aktuell genehmigte **Fachinformation** von **Plaquenil®**, **Hydroxychloroquine Zentiva®**. Diese sind auf der Webseite von Swissmedic unter www.swissmedicinfo.ch verfügbar.

Darüber hinaus möchten wir Sie informieren, dass eine Aktualisierung der Fachinformation von **Plaquenil®** am 29. April 2020 bei Swissmedic eingereicht wurde, die sowohl die Abschnitte **Interaktionen** und **Pharmakokinetik** als auch die entsprechenden Abschnitte zur Gebrauchsinformation abdecken.

Die wichtigsten Informationen in dieser Aktualisierung, die derzeit validiert wird, konzentrieren sich auf die Interaktionen anderer Medikamente mit Hydroxychloroquin bei gleichzeitiger Anwendung.

Interaktionen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Hydroxychloroquin

CYP-Inhibitoren oder -Induktoren:

Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin, einem moderaten CYP2C8- und CYP3A4-Inhibitor, führte zu einer 2-fachen Erhöhung der Chloroquin-Exposition. Aufgrund der Ähnlichkeiten hinsichtlich Struktur und metabolischen Eliminationswegen von Hydroxychloroquin und Chloroquin kann eine ähnliche Interaktion für Hydroxychloroquin erwartet werden. Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP2C8- oder CYP3A4-Inhibitoren (wie Gemfibrozil, Clopidogrel, Ritonavir, Itraconazol, Clarithromycin, Grapefruitsaft) sollte mit Vorsicht erfolgen (z. B. Überwachung auf Nebenwirkungen).

Es wurde von einer mangelnden Wirksamkeit von Hydroxychloroquin berichtet, wenn Rifampicin, ein starker CYP2C8- und CYP3A4-Induktor, gleichzeitig angewendet wurde. Eine gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8- oder CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital) sollte mit Vorsicht erfolgen (z. B. Überwachung der Wirksamkeit).

Antazida:

Die gleichzeitige Verabreichung mit magnesiumhaltigen Antazida oder Kaolin kann zu einer verminderten Absorption von Chloroquin führen. Nach einer Extrapolation sollte Hydroxychloroquin daher mit Antazida oder Kaolin im Abstand von mindestens zwei Stunden verabreicht werden.

Auswirkungen von Hydroxychloroquin auf andere Arzneimittel

P-gp-Substrate:

Das inhibitorische Potenzial von Hydroxychloroquin gegenüber P-gp-Substraten wurde nicht untersucht. In-vitro-Beobachtungen zeigen, dass alle anderen getesteten Aminochinoline P-gp hemmen. Daher besteht bei gleichzeitiger Anwendung von Hydroxychloroquin die Möglichkeit einer erhöhten Konzentration von P-gp-Substraten.

Erhöhte Ciclosporin-Plasmaspiegel wurden berichtet, wenn Ciclosporin und Hydroxychloroquin zusammen angewendet wurden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Digoxin und Hydroxychloroquin wurden erhöhte Digoxin-Serumspiegel berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von P-gp-Substraten mit einem schmalen therapeutischen Index (wie Digoxin, Ciclosporin, Dabigatran) sollte mit Vorsicht erfolgen (z. B. Überwachung auf Nebenwirkungen oder gegebenenfalls der Plasmakonzentrationen).