

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

mei 2020

## **Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG**

### **Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars**

*Informatie bestemd voor Cardiologen, Specialisten Intensieve Zorg, Pneumologen, Internisten, Infectiologen, Spoedartsen, Huisartsen, Apothekers en Ziekenhuis Medische Directeurs*

## **Gebruik van hydroxychloroquine [Plaquenil®] in het kader van COVID-19 – Risico op QTc-verlenging en geneesmiddelinteracties**

Beste gezondheidszorgbeoefenaar,

In overeenstemming met het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten) wil Sanofi u graag informeren over de volgende belangrijke informatie betreffende hydroxychloroquine:

### **Samenvatting**

- Hydroxychloroquine heeft nergens ter wereld een vergunning voor het in de handel brengen (VHB) voor het behandelen van COVID-19. Daarom valt elk voorschrijven van hydroxychloroquine voor dit medisch gebruik buiten de vergunde indicaties (= « off-label use »).
- Het is bekend dat hydroxychloroquine QTc-verlenging en daaropvolgende aritmieën veroorzaakt, waaronder torsades de pointes bij patiënten met specifieke risicofactoren. De omvang van de QTc-verlenging kan ook toenemen bij een toenemende concentratie hydroxychloroquine. Dit hartrisico kan worden versterkt door hydroxychloroquine te gebruiken met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, zoals azithromycine.
- Een aantal ernstige en levensbedreigende gevallen van QTc-verlenging, torsades de pointes, syncope, hartstilstand en plotseling overlijden, tijdelijk gelinkt aan het gelijktijdig gebruik van hydroxychloroquine met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, zoals azithromycine, is onlangs gemeld.
- Gezondheidszorgbeoefenaars worden aangeraden om voorzichtig te zijn bij het gebruik buiten de vergunde indicaties van hydroxychloroquine voor de behandeling van COVID-19. In het bijzonder bij patiënten met specifieke risicofactoren (bijv. gelijktijdige toediening van hydroxychloroquine met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, zoals sommige anti-infectiemiddelen, waaronder azithromycine) wordt hartmonitoring via een ECG aanbevolen.

## **Algemene informatie over het veiligheidsprobleem**

Tot op heden is er onvoldoende klinisch bewijs om gelijk welke conclusie te kunnen trekken over de klinische werkzaamheid en veiligheid van hydroxychloroquine bij de behandeling van COVID-19, of het nu gebruikt wordt als enkelvoudig middel of in combinatie met andere geneesmiddelen zoals azithromycine.

Hydroxychloroquine heeft een lange terminale eliminatiehalfwaardetijd, variërend van 30 tot 60 dagen.

Van hydroxychloroquine is bekend dat het bij sommige patiënten op een dosisafhankelijke manier het QTc-interval verlengt. Dit hartrisico is multifactorieel en wordt versterkt door hydroxychloroquine te gebruiken met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, bijv. klasse IA- en III-antiarritmica, tricyclische antidepressiva, antipsychotica en sommige anti-infectiemiddelen (zoals azithromycine), evenals door de onderliggende aandoeningen van de patiënt:

- hartziekte, hartfalen, myocardinfarct,
- bradycardie (<50 spm),
- voorgeschiedenis van ventriculaire dysritmieën,
- niet-gecorrigeerde hypocalciëmie, hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie.

Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met lever- of nierziekte, bij wie een verlaging van de dosis hydroxychloroquine nodig kan zijn.

Een aantal ernstige en levensbedreigende gevallen van QTc-verlenging, torsades de pointes, syncope, hartstilstand en plotseling overlijden werden in de afgelopen paar weken gemeld aan Sanofi Global Pharmacovigilance in het kader van de behandeling van Covid-19. In de meeste van deze gevallen werd hydroxychloroquine gelijktijdig toegediend met een geneesmiddel waarvan bekend is dat het QTc-verlenging veroorzaakt (bv. azithromycine).

Gezien de ernst van deze gevallen moet het gebruik buiten de vergunde indicaties van hydroxychloroquine bij de behandeling van COVID-19 zorgvuldig worden geëvalueerd door de voorschrijvers, en het gebruik ervan in combinatie met gelijk welk geneesmiddel dat het QTc-interval verlengt, moet onder toezicht staan van een arts met ervaring in ECG; daarnaast moet men nauwgezet toezicht houden op patiënten, wat minstens het volgende inhoudt:

- Voer hartmonitoring uit bij het begin van en tijdens de behandeling
- Regelmatig de serumwaarden van kalium en magnesium controleren en indien nodig corrigeren
- Overweeg stopzetting van hydroxychloroquine en/of van andere geneesmiddelen waarvan men een QTc-verlenging vermoedt indien QTc toeneemt met >60 milliseconden of de absolute QTc >500 milliseconden

### **Melding van bijwerkingen**

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Plaquenil te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) of via de "papieren gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, [www.fagg.be](http://www.fagg.be). De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Plaquenil kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van Sanofi Belgium op het telefoonnummer + 32 2710 54 00 of per e-mail aan [Pharmacovigilance.Belgium@sanofi.com](mailto:Pharmacovigilance.Belgium@sanofi.com).

### **Vraag voor bijkomende informatie**

Voor bijkomende informatie kan u steeds contact opnemen met de dienst Medische Informatie van Sanofi Belgium per telefoon op + 32 2 710 54 00 of via e-mail op [Medical\\_Info.Belgium@sanofi.com](mailto:Medical_Info.Belgium@sanofi.com).

Hoogachtend,



**Koen Vranckx**  
Responsible Person for Information



**Kathy Alexandre**  
Country Safety Head Belgium and Luxembourg

### **Bijlagen**

*Bijlage 1: Informatie over geneesmiddelinteracties en voorzorgsmaatregelen voor gebruik*

## Bijlage 1: Informatie over geneesmiddelinteracties en voorzorgsmaatregelen voor gebruik

### *Farmacodynamische interacties*

#### Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen / dat ze mogelijk hartritmestoornissen veroorzaken

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van hydroxychloroquine bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, bijv. klasse IA- en III-antiaritmica, tricyclische antidepressiva, antipsychotica en sommige anti-infectiemiddelen, als gevolg van een verhoogd risico op ventriculaire aritmie (zie de rubrieken “Waarschuwingen” en “Overdosering” in de SKP). Halofantrine mag niet samen met hydroxychloroquine worden toegediend.

#### Antidiabetica

Aangezien hydroxychloroquine de effecten van een hypoglycemiërende behandeling kan versterken, kan het nodig zijn om de dosissen van insuline of van de antidiabetica te verlagen.

#### Anti-malaria geneesmiddelen

Samen toedienen van hydroxychloroquine met andere anti-malaria geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen (vb. mefloquine) kunnen het risico op convulsies verhogen.

#### Anti-epileptica

De activiteit van anti-epileptica kan verminderd zijn wanneer samen toegediend met hydroxychloroquine.

#### Andere

Er bestaat een theoretisch risico op inhibitie van de intra-cellulaire  $\alpha$ -galactosidase activiteit wanneer hydroxychloroquine samen met agalsidase wordt toegediend.

### *Farmacokinetische interacties*

#### *Effecten van andere geneesmiddelen op hydroxychloroquine:*

#### Antacida

Zoals met chloroquine, kunnen antacida de absorptie van hydroxychloroquine verminderen en dus wordt een interval van 4 uur aangeraden tussen de inname van hydroxychloroquine en antacida.

#### *Effecten van hydroxychloroquine op andere geneesmiddelen:*

#### Ciclosporine

Er werden verhoogde ciclosporine plasmaspiegels gerapporteerd wanneer ciclosporine ne hydroxychloroquine samen werden toegediend.

#### Digoxine

De gelijktijdige toediening van hydroxychloroquine en digoxine kan aanleiding geven tot een stijging van de serumspiegels van digoxine: bij patiënten die deze beide geneesmiddelen tegelijkertijd krijgen, moet men dus zorgvuldig de serumspiegels van digoxine controleren.

Ter informatie, een update van sectie 4.5 van de samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) van Plaquenil wordt momenteel herzien als onderdeel van een worksharing-variantie (op Europees niveau).