



São Paulo, Abril de 2020.

## **Uso de Hidroxicloroquina [Plaquinol®] no contexto da COVID 19 – Risco de prolongamento do intervalo QT e interações medicamentosas**

Prezado(a) Profissional de Saúde,

A Sanofi Medley Farmacêutica Ltda gostaria de informá-lo(a) sobre as seguintes informações importantes relacionadas à hidroxicloroquina:

### **Resumo**

- **A hidroxicloroquina não possui indicação aprovada para o tratamento da COVID-19. Portanto, qualquer prescrição de hidroxicloroquina para esta finalidade médica é considerada fora da indicação de bula (*off-label*).**
- **A hidroxicloroquina é conhecida por causar prolongamento do intervalo QT e arritmias subsequentes, incluindo torsades de pointes em pacientes com fatores de risco específicos. A magnitude do prolongamento do intervalo QT também pode aumentar com o aumento da concentração de hidroxicloroquina. Este risco cardíaco pode ser potencializado pela associação da hidroxicloroquina com outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, como a azitromicina.**
- **Um número significativo de relatos de casos graves e com risco à vida envolvendo prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, síncope, parada cardíaca e morte súbita, associados temporalmente ao uso concomitante da hidroxicloroquina com outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, tais como a azitromicina, aumentou recentemente.**
- **Aconselha-se aos profissionais de saúde que tenham cautela no uso da hidroxicloroquina fora da indicação de bula (*off-label*) para o tratamento da COVID-19. Em particular, em pacientes com fatores de risco específicos (por exemplo, administração concomitante da hidroxicloroquina com outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, como alguns agentes anti-infecciosos, incluindo a azitromicina), recomenda-se o monitoramento por eletrocardiograma (ECG) no hospital.**

### **Contexto da preocupação de segurança**

Até o momento, não há evidências clínicas suficientes que permitam qualquer conclusão sobre a eficácia e segurança clínicas da hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, seja utilizada como agente único ou em associação com outros medicamentos, como a azitromicina.

A hidroxicloroquina apresenta uma meia-vida de eliminação terminal longa, variando de 30 a 60 dias.

Sabe-se que a hidroxicloroquina prolonga o intervalo QT em alguns pacientes de maneira dose-dependente. Este risco cardíaco é multifatorial e é potencializado pela associação da hidroxicloroquina a outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, por exemplo, antiarrítmicos de classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, alguns agentes anti-infecciosos (como a azitromicina) e também pelas condições subjacentes do paciente:

- doença cardíaca, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio,
- bradicardia (< 50 bpm),
- histórico de disritmias ventriculares,
- hipocalcemia, hipocalemia e/ou hipomagnesemia não corrigidas.

Recomenda-se cuidado em pacientes com doença hepática ou renal, nos quais pode ser necessária uma redução na dose de hidroxicloroquina.



Um número significativo de casos graves e com risco à vida envolvendo prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, síncope, parada cardíaca e morte súbita foram relatados à Farmacovigilância Global da Sanofi nas últimas duas semanas, no contexto do tratamento da Covid-19. Na maioria desses casos, a hidroxicloroquina foi coadministrada com algum medicamento conhecido por induzir o prolongamento do intervalo QT (por exemplo, azitromicina). A maioria dos pacientes recuperou-se após a descontinuação da hidroxicloroquina.

Em vista da gravidade desses casos, o uso de hidroxicloroquina fora da indicação de bula (*off-label*) para o tratamento da COVID-19 deve ser avaliado cuidadosamente pelos prescritores e seu uso em associação com qualquer medicamento que prolongue o intervalo QT deve ser supervisionado por um médico no hospital, e deve ser realizado o monitoramento cuidadoso dos pacientes, o que inclui, pelo menos, o que se segue:

- Use a menor dose possível de hidroxicloroquina
- Realize o monitoramento cardíaco no início e durante o tratamento
- Monitore o potássio e o magnésio séricos regularmente
- Considere a descontinuação da hidroxicloroquina, se QTc aumentar em > 60 milissegundos ou QTc absoluto > 500 milissegundos

### ***Notificação de Farmacovigilância***

Os profissionais de saúde são encorajados a relatar qualquer uso de hidroxicloroquina fora da indicação de bula (*off-label*) com ou sem reações adversas associadas para a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), pelo sistema VigiMed (disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>), ou para a Sanofi diretamente, conforme dados de contato abaixo.

### ***Contato da empresa***

A Sanofi está à disposição para o esclarecimento de quaisquer dúvidas. Para mais informações, por favor, entre em contato diretamente com o seu representante de interface com a Sanofi ou com o nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), pelo telefone 0800.703.0014 (de segunda a sexta-feira, das 9:00h às 17:00h) ou e-mail [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com).

### ***Anexo***

Para referência, veja abaixo o texto de bula atualizado que foi notificado recentemente pela Sanofi à ANVISA.

Anexo 1: *Informações mais recentes sobre interações medicamentosas e precauções correspondentes de uso*

## **Anexo 1:** Informações mais recentes sobre interações medicamentosas e precauções correspondentes de uso

**Por favor, consulte o Bulário Eletrônico da ANVISA <disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)> para obter a versão aprovada da bula do Plaquinol® (sulfato de hidroxicloroquina).**

**Adicionalmente, as interações medicamentosas a seguir foram atualizadas na bula local do medicamento em 16/04/2020. Portanto, a última versão da bula do medicamento já inclui estas informações.**

### *Interações farmacodinâmicas*

#### Medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT / com potencial para induzir arritmia cardíaca

A hidroxicloroquina deve ser utilizada com precaução em pacientes que estejam recebendo medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, por exemplo, antiarrítmicos da classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, alguns anti-infecciosos devido ao aumento do risco de arritmia ventricular (vide “Contraindicações” e “Superdose”). A halofantrina não deve ser administrada com hidroxicloroquina.

### *Efeitos de outros medicamentos na hidroxicloroquina:*

#### Antiácidos

A administração concomitante com antiácidos ou caulinos contendo magnésio pode resultar em redução absorção de cloroquina. Por extrapolação, a hidroxicloroquina deve, portanto, ser administrada pelo menos quatro horas de intervalo de antiácidos ou caulino.

#### Inibidores ou indutores do CYP

O uso concomitante de cimetidina, um inibidor moderado do CYP2C8 e CYP3A4, resultou em um aumento de 2 vezes de exposição à cloroquina. Por extrapolação, devido às semelhanças na estrutura e metabolismo vias de eliminação entre hidroxicloroquina e cloroquina, uma interação semelhante poderia ser observada para a hidroxicloroquina. Recomenda-se cautela (por exemplo, monitoramento de reações adversas) quando Inibidores fortes ou moderados do CYP2C8 e CYP3A4 (como gemfibrozil, clopidogrel, ritonavir, itraconazol, claritromicina, suco de toranja) são administrados concomitantemente. Foi relatada falta de eficácia da hidroxicloroquina quando a rifampicina, um indutor forte do CYP2C8 e do CYP3A4, foi administrado concomitantemente. Recomenda-se cautela (por exemplo, monitoramento da eficácia) quando indutores fortes do CYP2C8 e do CYP3A4 (como rifampicina, erva de São João, carbamazepina, fenobarbital) são administrados concomitantemente.

### *Efeitos da hidroxicloroquina em outros medicamentos:*

#### Substratos de gp-P

O potencial inibitório da hidroxicloroquina em substratos da gp-P não foi avaliado. “In vitro” as observações mostram que todas as outras aminoquinolinas testadas inibem a gp-P. Portanto, existe um potencial para concentrações aumentadas de substratos da gp-P quando a hidroxicloroquina é concomitantemente administrada. Foi relatado um aumento do nível plasmático de ciclosporina quando a ciclosporina e hidroxicloroquina foram co-administradas. Níveis séricos aumentados de digoxina foram relatados quando a digoxina e hidroxicloroquina foram co-administradas. Recomenda-se cautela (por exemplo, monitoramento de reações adversas ou para concentrações plasmáticas, conforme apropriado) quando substratos da gp-P com índice terapêutico estreito (como digoxina, ciclosporina, dabigatran) são administrados concomitantemente.