

Information produit.

Juin 2020- Point sur la mise à disposition de Plaquenil®

La forte médiatisation autour de l'usage hors-AMM (autorisation de mise sur le marché) de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19 suscite de nombreuses questions de la part de nos différentes parties prenantes externes.

La sécurité des patients est la priorité

À ce jour, les données cliniques sont insuffisantes pour tirer des conclusions définitives sur l'efficacité clinique ou la sécurité d'utilisation de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19.

A ce jour, Plaquenil® (hydroxychloroquine) est enregistré en Tunisie dans les indications suivantes :

- Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.
- Lupus érythémateux discoïde.
- Lupus érythémateux subaigu.
- Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.
- Prévention des lucites.

Nivaquine (Chloroquine) est indiqué dans les indications suivantes :

En parasitologie :

- Traitement curatif et préventif du paludisme.
- Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant l'évolution des chimio-résistances.

En rhumatologie :

- Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.
- En dermatologie :
- Lupus érythémateux discoïde.
- Lupus érythémateux subaigu.
- Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.
- Prévention des lucites.

La Direction de la Pharmacie et du Médicament, en date du 06 Avril 2020, ont émis une note sur le dispositif de prise en charge du patient COVID-19. Cette note met en avant l'adoption d'une approche de dispensation consolidée et traçable afin de garantir la continuité des soins pour les patients chroniques utilisant ces molécules et a par ailleurs, dans le cadre de la prise en charge des patients hospitalisés COVID-19, listé des modalités de prescription particulières détaillées dans le protocole MEURI. La Pharmacie Centrale de Tunisie avait au préalable commandé l'intégralité des stocks d'Hydroxychloroquine et de Chloroquine disponibles en Tunisie.

Suite à la confirmation de L'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'avoir suspendu « temporairement » les essais cliniques avec l'hydroxychloroquine qu'elle mène avec ses partenaires dans plusieurs pays, par mesure de précaution, ce protocole a été suspendu dans tous les hôpitaux en Tunisie. Cette décision a été justifiée par la baisse du nombre de malades atteints de la COVID-19 dans les hôpitaux à fin mai.

Toute utilisation de ce médicament dans l'indication COVID-19 ou des symptômes de cette infection virale constitue une utilisation hors AMM, c'est-à-dire une utilisation non autorisée car elle dépasse le cadre des indications visées par l'autorisation de mise sur le marché.

Assurer la continuité d'approvisionnement

Dans le contexte actuel, la priorité de Sanofi est d'assurer la disponibilité continue du Plaquenil® pour les patients actuellement traités dans les indications visées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de Plaquenil (voir ci-dessus).

Tenant compte la récente communication au sujet des résultats d'étude montrant un manque de bénéfice associé à l'utilisation de l'Hydroxychloroquine dans le traitement ou la prévention du Covid-19, Sanofi a décidé par mesure de précaution de suspendre l'approvisionnement de l'utilisation de l'Hydroxychloroquine dans le Covid 19 en dehors des essais cliniques et jusqu'à ce que des données supplémentaires soient disponibles.

Sanofi collabore étroitement avec les autorités de santé tunisiennes dans le but de les informer régulièrement des récents développements et de notre décision de suspendre temporairement le reliquat des livraisons relatives au Covid 19.

Pour toute information médicale : Merci de contacter la Direction de l'information médicale et scientifique de Sanofi Tunisie :

E-mail : infomed.tunisie@sanofi.com

Tél. : +216 71 427 456

Rappel important concernant la sécurité d'utilisation de Plaquenil®

Les principaux effets indésirables de l'hydroxychloroquine sont bien décrits dans les documents d'information de ce médicament (Résumé des Caractéristiques du Produit et notice patient).

À la dose quotidienne recommandée pour les indications autorisées, allant de 200 à 600 mg par jour (selon l'indication) chez les patients adultes pour le traitement chronique des indications de l'AMM (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux discoïde et subaigu, lupus systémique, prévention des lucites), les effets indésirables les plus graves de l'hydroxychloroquine sont les troubles oculaires après une utilisation prolongée, y compris la rétinopathie, avec des modifications de la pigmentation de la rétine, de la vision des couleurs et des défauts du champ visuel et des hypoglycémies sévères incluant des pertes de connaissance pouvant mettre en jeu le pronostic vital (chez des patients traités ou non par des médicaments antidiabétiques).

Les effets cardiotoxiques sont rares, mais des complications graves de l'hydroxychloroquine, qui comprennent des troubles aigus de la conduction cardiaque et du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire) ont également été observées. Des troubles neurologiques, hépatiques, cutanés graves, des réactions allergiques ont également été décrits.

L'hydroxychloroquine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour induire une prolongation de l'intervalle QT comme par exemple certains anti-infectieux dont les macrolides (tel que l'azithromycine), en raison d'un risque accru d'arythmie ventriculaire.

- L'ampleur de la prolongation de QT peut également être augmenter avec la concentration croissante d'hydroxychloroquine. Ce risque cardiaque pourrait être potentialiser par l'association de l'hydroxychloroquine avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle de QT, tel que l'azithromycine.
- Un nombre significatif de rapports des cas graves et représentant un danger pour la vie de prolongation de QT, de torsade de pointe, de syncope, d'arrêt cardiaque, et de mort soudaine temporellement associés à l'utilisation concomitante de l'hydroxychloroquine avec d'autres

substances connues pour prolonger l'intervalle de QT, tel que l'azithromycine a récemment augmenté.

Il est conseillé aux professionnels de la santé de consulter les résumés caractéristiques du produit et de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de l'hydroxy-chloroquine hors AMM dans la gestion du COVID-19. En particulier, chez les patients présentant des facteurs de risque spécifiques (p. ex. co-administration de l'hydroxychloroquine avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT, tels que certains anti-infectieux, y compris l'azithromycine), la surveillance cardiaque ECG à l'hôpital est recommandée.

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

L'Hydroxychloroquine est connu pour prolonger l'intervalle QT chez certains patients d'une manière dose-dépendante. Ce risque cardiaque est multifactoriel et est potentialisé par l'association de l'hydroxychloroquine avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT, par exemple, les antiarythmiques de classe IA et III, antidépresseurs tricycliques, 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),
- Dysrythmies ventriculaires,
- Hypocalcémie non corrigée, hypokaliémie et/ou hypomagnésémie.

La prudence est conseillée chez les patients atteints de maladie hépatique ou rénale, chez lesquelles une réduction de la dose d'hydroxychloroquine peut être nécessaire.

Un nombre important de cas graves et potentiellement mortels de prolongation de QT, torsade de pointe, syncope, arrêt cardiaque, et de mort subite ont été signalés à Sanofi Global Pharmacovigilance depuis le début de la pandémie dans le cadre de la gestion Covid-19.

Dans la plupart de ces cas, l'hydroxychloroquine a été coadministrée avec un médicament connu pour induire la prolongation de QT (p. ex. azithromycine). La majorité des patients ont récupéré après l'arrêt de l'hydroxychloroquine.

Compte tenu de la gravité de ces cas, l'utilisation de l'hydroxychloroquine hors AMM dans la gestion du COVID-19 devrait être soigneusement évaluée par les prescripteurs et son utilisation en association avec tout médicament qui prolonge l'intervalle QT devrait être supervisée par un médecin à l'hôpital, et une surveillance étroite des patients devrait être effectuée, selon les modalités suivantes :

- Utilisez la plus faible dose possible d'hydroxychloroquine
- Surveillance cardiaque au début et pendant le traitement
- Doser régulièrement le potassium et le magnésium
- Envisager l'arrêt de l'hydroxychloroquine, si QT augmente de 60 millisecondes ou QT absolu 500 millisecondes

Le risque et la sévérité de ces effets indésirables augmentent avec la posologie d'hydroxychloroquine.

Les patients ne doivent pas prendre Plaquenil® sans prescription médicale. Ils doivent toujours consulter leur médecin en cas de doute.

Par ailleurs, Sanofi rappelle les effets indésirables graves connus associés la prise de Plaquenil® cités ci-dessus, ainsi que les contre-indications suivantes :

- Hypersensibilité connue aux composés 4-aminoquinoléine ou à l'un des excipients
- Rétinopathies
- Allaitement
- Enfants de moins de 6 ans (en raison de la forme pharmaceutique non adaptée avant cet âge)
- En cas d'association avec le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone et la pipéraquline en raison du risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes

En raison du risque génotoxique potentiel :

- L'hydroxychloroquine ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse à moins que la situation clinique justifie la poursuite du traitement au regard des risques potentiels encourus
- Par mesure de précaution, une contraception efficace est recommandée chez les hommes et les femmes en âge de procréer, pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement.

De plus, une surveillance spéciale est nécessaire en raison du risque de toxicité rétinienne, d'hypoglycémie et de toxicité cardiaque, et des interactions médicamenteuses.

Sanofi demande aux Autorités de santé de communiquer une position claire sur le manque de données cliniques solides et suffisantes dans l'utilisation de Plaquenil dans la prise en charge du Covid-19, soulignant que cette utilisation est hors AMM et demande de communiquer et rapporter les effets secondaires associés à Plaquenil, à savoir les contre-indications chez les patients connus avec hypersensibilité aux 4- aminoquinoléines avec maculopathies préexistantes, enfants moins de 6 ans (le Comprimé 200 mg n'est pas adapté en poids moins de 35 Kgs) et risque de Toxicité rétinienne, hypoglycémie et cardiotoxicité et aussi le risque connu des interactions médicamenteuses.

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

Pharmacovigilance : Merci de signaler tout cas de pharmacovigilance à Sanofi

Tunisie : tunisie.pharmacovigilance@sanofi.com; Fax : **+216 31 388 321**

Vous pouvez également signaler un effet indésirable directement au Centre National de Pharmacovigilance Tunisien :

Adresse : 9, Rue Zohaïer Essafi, 1007, Tunis-Bab Souika

Tel. : 216 71 564 763

Fax: 216 71 571 390