

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Servizio 7 - Farmaceutica
Centro Regionale di Farmacovigilanza

Prot. 16 983

del 03-04-2020

OGGETTO: Comunicazione AIFA inerente informazioni di sicurezza sull'utilizzo di **Clorochina** e **Idrossiclorochina** nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 e informazioni per la prescrizione a livello territoriale di tali farmaci secondo le indicazioni autorizzate

Ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie

Agli Ordini dei Medici

Agli Ordini dei Farmacisti

Ai Responsabili Aziendali di Farmacovigilanza

Ai Referenti per l'Appropriatezza prescrittiva
di cui al D.D.G. n. 48/2020

Ai Servizi di Farmacia delle Aziende Sanitarie

A Federfarma Sicilia

Ad Assofarm
LORO SEDI

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con la nota allegata alla presente, intende richiamare l'attenzione degli Operatori Sanitari sull'uso appropriato di **clorochina** ed **idrossiclorochina** il cui impiego in Italia, per il trattamento dei pazienti affetti da infezione da COVID-19, è stato autorizzato a totale carico del SSN - come trattamento *off label* - con la Determinazione AIFA del 17 marzo 2020.

Poiché trattasi di medicinali che vengono utilizzati al di fuori delle indicazioni ufficialmente registrate (*off-label*), l'AIFA ritiene indispensabile rendere disponibile in modo continuo tutte le informazioni che si stanno accumulando in merito alla sicurezza e all'efficacia di tali trattamenti. A tal proposito, si allega il documento appositamente predisposto dall'Agenzia.

Il comma 1 dell'Articolo 2 della suddetta determina dispone che *"I medicinali di cui all'art. 1 dovranno essere dispensati dalle farmacie ospedaliere"*.

Inoltre, con il comma 2 “È fatto obbligo alla struttura prescrittrice di trasmettere tempestivamente all'area pre-autorizzazione dell'AIFA i dati relativi ai pazienti trattati con i medicinali di cui all'art. 1”.

L'AIFA evidenzia la comparsa di casi di cardiotossicità, con particolare riguardo al prolungamento dell'intervallo QT (un effetto avverso noto per questa categoria di medicinali), osservati durante il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19 a livello mondiale.

Pertanto, prima procedere alla prescrizione dei suddetti medicinali, l'Agenzia raccomanda di sottoporre i pazienti a un'attenta valutazione clinica con particolare riferimento ai soggetti con disturbi della conduzione cardiaca, carenza di *glucosio-6-fosfato deidrogenasi* (favismo) o in trattamento con altre terapie.

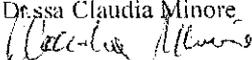
Viene inoltre raccomandato a tutti i prescrittori di attenersi alle avvertenze e precauzioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

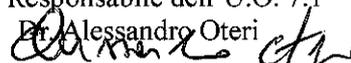
Appare utile altresì evidenziare che nella citata determina è espressamente specificato che **“L'impiego di tali farmaci e' riferito al trattamento e non alla profilassi per il COVID-19”**, e pertanto al fine di evitare pericolosi fenomeni di accaparramento che potrebbero determinare carenze a livello territoriale, nonché gravi rischi per i pazienti, la prescrizione di **cloroquina** e **idrossicloroquina** da parte dei Medici di Medicina Generale deve avvenire esclusivamente nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate (artrite reumatoide, lupus, malaria).

Infine, alla luce di quanto sopra descritto e considerato che il prodotto può essere erogato esclusivamente su prescrizione medica, si invitano le SS.LL. in indirizzo a voler fornire indicazioni ai pazienti al fine di evitare l'automedicazione.

Il presente documento è disponibile sul sito istituzionale dell'Assessorato della Salute alla sezione *Servizio 7 – Coronavirus news ad avvisi*.

Si chiede di dare massima diffusione della presente con particolare riferimento a tutti gli Operatori Sanitari coinvolti nella gestione dell'emergenza COVID-19.

Il Dirigente del CRFV
Dr.ssa Claudia Minore


Il Responsabile dell'U.O. 7.1
Dr. Alessandro Oteri


Il Responsabile del Servizio 7
Dr. Pasquale Cananzi


Il Dirigente Generale
Ing. Mario La Rocca


Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID 19

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

L'uso off-label è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi di seguito riportati.

Inquadramento	
L' idrossiclorochina (Plaquenil® cp da 200mg o corrispondente generico) è un analogo della cloroquina chimicamente molto simile e che ne condivide il meccanismo d'azione. Attualmente nel nostro Paese è utilizzata in campo reumatologico alla dose di 200 mg x 2 anche per periodi molto prolungati; esiste quindi ampia esperienza clinica (superiore rispetto alla cloroquina) riguardo alla sua tollerabilità.	
Perché alcune fonti indicano l'idrossiclorochina come un farmaco utile nella cura di COVID-19?	Razionale Idrossiclorochina (HCQ) e cloroquina (CQ) (ed i loro metaboliti attivi) hanno dimostrato <i>in vitro</i> o in modelli animali di possedere un effetto antivirale attraverso l'alterazione (aumento) del pH endosomiale che è determinante per la fusione virus-cellula. Tali farmaci inoltre interferiscono sulla glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-COV-2. Dati <i>in vitro</i> riportano che la CQ è in grado di bloccare la replicazione virale di SARS-COV-2 a dosi utilizzate nella pratica clinica. Oltre all'azione antivirale, entrambi i farmaci hanno un'attività immunomodulante che potrebbe sinergicamente potenziare l'effetto antivirale <i>in vivo</i> . Da studi <i>in vitro</i> sembra inoltre che gli effetti sulle cellule sono osservabili sia quando il farmaco è presente prima sia quando è presente dopo l'inoculo virale. CQ e HCQ si distribuiscono in tutto il corpo incluso il polmone dove sembrano concentrarsi. La scelta di HCQ deriva da una maggiore efficacia <i>in vitro</i> ; secondo uno studio recente, l'HCQ potrebbe essere attiva contro SARS-COV-2 a concentrazioni minori rispetto alla CQ.
Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?	Studi clinici Rispetto alla patologia da COVID-19: - esistono alcuni risultati aneddotici; - i risultati preliminari su più di 100 pazienti trattati in Cina sembrano dimostrare la superiorità della cloroquina rispetto al controllo nel migliorare il decorso della malattia in pazienti con polmonite associata ad infezione da Covid-19; - una <i>consensus</i> recentemente pubblicata in Cina ne caldeggia l'uso clinico e l'inserimento nelle LG. Uno studio osservazionale retrospettivo su una popolazione con patologia reumatologica sembra dimostrare che, nel lungo termine, l'HCQ è più tollerabile della cloroquina (40% in meno di probabilità di sospensione per eventi avversi rispetto alla cloroquina).
Per quali pazienti è raccomandabile?	Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico In questa fase di emergenza, considerate le premesse sopradescritte, l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina può essere considerato sia nei pazienti COVID-19 di minore gravità gestiti a domicilio sia nei pazienti ospedalizzati.

	<p>Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando:</p> <ul style="list-style-type: none"> - le patologie associate. Si dovrà prestare particolare cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari, (sindrome del QT lungo, aritmie maggiori, insufficienza epatica o renale, disturbi elettrolitici). - le associazioni farmacologiche. In particolare l'associazione a farmaci che aumentano il QT. - l'anamnesi di favismo (deficit di G6PD) o comunque elementi anamnestici sospetti per tale deficit congenito. <p>Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di idrossiclorochina con lopinavir/ritonavir e/o né l'eventuale ulteriore aggiunta di azitromicina.</p> <p>Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso la si associ a farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità, in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione. Non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia.</p> <p>Poiché l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina sta entrando nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete, è urgente uno studio randomizzato che ne valuti l'efficacia clinica.</p> <p>Linee di Indirizzo per l'uso profilattico Al momento l'uso profilattico è basato esclusivamente su osservazioni <i>in vitro</i>, per cui non esistono indicazioni neppure in merito alle dosi da utilizzare.</p> <p>L'uso profilattico deve essere quindi considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici.</p>
<p>A quali dosaggi e in quali forme prescriverla e per quanto tempo?</p>	<p>Dosaggio consigliato</p> <p>Se in monoterapia: 1° giorno somministrare idrossiclorochina 400 mg x 2/die dal 2° giorno 200 mg x 2 /die</p> <p>Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica.</p> <p>Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113</p>
<p>Chi può prescrivere il farmaco in emergenza COVID-19?</p>	<p>Modalità di prescrizione</p> <p>Non ha limitazioni prescrittive</p> <p>Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. La richiesta del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.</p>
<p>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</p>	<p>Avvertenze (da scheda tecnica):</p> <p>Prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia (<50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette.</p> <p>Ipoglicemia anche in assenza di terapia ipoglicemizante (avvisare i pazienti di tale rischio)</p> <p>Insufficienza epatica o renale</p> <p>Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi.</p> <p>HCC non è controindicata in gravidanza e allattamento</p> <p>Per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020</p>
	<p>Principali Interazioni (da scheda tecnica) con:</p>

<p>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - digossina (aumenta le concentrazioni plasmatiche) - ipoglicemizzanti (diminuisce la glicemia) - farmaci che prolungano il QT (in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antinfettivi) - antiepilettici - ciclosporina <p>Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/</p> <p>per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020</p>
<p>Studi in corso in Italia</p>	<p>Si veda apposita sezione nel sito di AIFA</p> <p>https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf</p>
<p>Bibliografia</p>	<p>Idrossiclorochina (Plaquenil®) scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3</p> <p>SIF: Scheda informativa Cloroquina/Idrossiclorochina per prevenzione o trattamento di COVID-19 25 marzo 2020 https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda_Informativa_Cloroquina-Idrossiclorochina.pdf</p> <p>Wang M, et Al Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0</p> <p>Xueting Yao et al: In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998</p> <p>Gao J et Al: letter: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies BioScience Trends. 2020; 14(1):72-73. https://www.istage.ist.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/pdf/-char/en</p> <p>Cortegiani A et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S08833944120303907?via%3DIihub (article in press) [accesso 20 marzo 2020]</p> <p>J Antonio Aviña-Zubieta et Al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 1998;57:582-587. https://www.researchgate.net/publication/13394691_Long_term_effectiveness_of_antimalarial_drugs_in_rheumatic_diseases</p> <p>Samya Mohammad Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients Arthritis Care & Research 2018; 70, 481-485 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23296</p>