



**REGIONE
PUGLIA**

**DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE, DEL BENESSERE
E DELLO SPORT PER TUTTI**

SEZIONE RISORSE STRUMENTALI E TECNOLOGICHE SANITARIE

Servizio Politiche del Farmaco

Prot. n. AOO/081/ 07/04/2020 - 1921

Protocollo in uscita

Trasmissione solo a mezzo telematica

Alla cortese attenzione:

Direttori Generali

delle Aziende Sanitarie Locali

delle Aziende Ospedaliere Universitarie

(e per il loro tramite

- ai Direttori Sanitari
- ai Direttori delle U.O. riferibili ai Centri COVID-19 autorizzati
- ai Direttori DSS
- ai MMG
- ai Direttori dei Servizi Farmaceutici Territoriali e Ospedaliera)

Rappr. Legali degli IRCCS ed Enti Ecclesiastici

(e per il loro tramite

- ai Direttori Sanitari
- ai Direttori delle U.O. riferibili ai Centri COVID-19 autorizzati
- ai Direttori di Farmacia Ospedaliera)

Ordini provinciali dei medici chirurghi ed odontoiatri

Ordini provinciali dei farmacisti

Federfarma Puglia

Assofarm Puglia

Segreteria del Comitato Permanente Regionale MMG

OO. SS. MMG

Exprivia S.p.a

Innovapuglia S.P.A.

Oggetto: Integrazione delle disposizioni emesse con nota prot. AOO/081/1600 del 18/03/2020 in merito al medicinale Idrossiclorochina per il trattamento dei pazienti adulti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19).

L'Agencia Italiana del Farmaco, in ragione dell'emergenza sanitaria determinatasi a seguito dell'insorgere della pandemia da COVID-19, ha pubblicato sul proprio sito istituzionale *Schede informative sui farmaci utilizzati per emergenza COVID-19 e*

www.regione.puglia.it

Servizio Politiche del Farmaco

Via Gentile, 52 - 70126 Bari - Tel: 080 5404951 - Fax: 080 5409521

mail: f.colasuonno@regione.puglia.it - pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it



Servizio Politiche del Farmaco

relative modalità di prescrizione, ivi incluso il medicinale a base di Idrossiclorochina (in allegato alla presente), consultabili al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/schede-informative-sui-farmaci-utilizzati-per-emergenza-covid-19-e-relative-modalita-di-prescrizione>.

Tanto al fine di garantire la continuità dell'accesso alle cure da parte dei pazienti che necessitano di tale terapia e, al contempo, di assicurare il più elevato livello di sicurezza nella somministrazione della citata terapia, qualora l'accesso alla struttura ospedaliera risulti troppo problematico o se, in base al giudizio clinico, il rischio di contagio sia considerato superiore ai possibili rischi legati all'uso domiciliare.

Con precedente nota AOO/081/1600 del 18/03/2020 "*Determinazione AIFA DG n. 258/2020, in merito ai medicinali a base dei principi attivi Clorochina, Idrossiclorochina, Lopinavir/Ritonavir, Danuravir/Cobicistat e Darunavir/Ritonavir. Regime di rimborsabilità e centri autorizzati dalla Regione per il trattamento dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19)*", la scrivente Sezione ha individuato i centri preposti alla prescrizione off-label, consentita unicamente alle U.O. di Pneumologia, Malattie Infettive e Anestesia e Rianimazione dei presidi ospedalieri inseriti nella rete regionale dei Centri COVID, con dispensazione, anche per utilizzo a domicilio, da parte delle farmacie ospedaliere riferibili ai suddetti centri.

Tra i farmaci oggetto della suddetta determinazione AIFA è incluso anche l'idrossiclorochina per il quale l'AIFA, nella scheda informativa allaga alla presente, ha precisato che:

- a) *Non è richiesta la prescrizione specialistica.*
- b) *Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente.*
- c) *L'acquisizione del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.*
- d) *La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali*

Pertanto, ad integrazione di quanto disposto con precedente nota circolare prot. AOO/081/1600 del 18/03/2020, sentito il componente infettivologo della Commissione Regionale Farmaci, si dispone che:

- la prescrizione dei farmaci a base di Idrossiclorochina per l'utilizzo nei pazienti COVID, secondo i criteri di arruolamento definiti dall'AIFA, sia effettuabile anche da parte dei MMG per l'utilizzo a domicilio dei pazienti;
- la dispensazione del suddetto medicinale, in tali casi, venga garantita per il tramite delle farmacie pubbliche e private convenzionate, nel canale della farmaceutica convenzionata.

www.regione.puglia.it

Servizio Politiche del Farmaco

Via Gentile, 52 - 70126 Bari - Tel: 080 5404951 - Fax: 080 5409521

mail: f.colasuonno@regione.puglia.it - pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it



In tali casi:

- 1) è fatto obbligo ai medici di medicina generale (MMG) di trasmettere tempestivamente all'area pre-autorizzazione dell'AIFA i dati relativi ai pazienti trattati con l'idrossiclorochia ai sensi di quanto previsto dalla determinazione AIFA DG n. 258/2020 e successiva scheda informative pubblicata sul sito AIFA, secondo le modalità indicate nell'apposita sezione "Emergenza Covid 19" dello sito, consultabile al seguente indirizzo <https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19>;
- 2) è fatto obbligo ai MMG di tracciare tali prescrizioni su ricetta SSN dematerializzate, avendo cura di inserire nel campo "note regionali" la sigla COV, che identifica l'utilizzo off-label di tale medicinale nei pazienti COVID;
- 3) restano ferme le disposizioni emesse con la determinazione AIFA DG n. 258/2020, secondo cui, l'utilizzo in regime SSN dei farmaci oggetto dello stesso provvedimento nei pazienti COVID, ha carattere temporaneo e transitorio e risulta valide per un periodo di tre mesi dalla entrata in vigore della stessa, ovvero fino al 16/06/2020.

Il responsabile del presente procedimento è il dott. F. Colasuonno del Servizio Politiche del Farmaco regionale, che potrà essere contattato per eventuali ulteriori informazioni in merito all'indirizzo mail f.colasuonno@regione.puglia.it.

Distinti saluti.

Documento istruito dal dott. Francesco Colasuonno

Responsabile P.O. Registri di Monitoraggio AIFA e Centri Prescrittori

Il Dirigente di Servizio
dott. Paolo Stella

Il Dirigente di Sezione
ing. Vito Bavaro

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.

| | |
|--|--|
| <p>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.</p> | |
| <p>Perché alcune fonti indicano l'idrossiclorochina come un farmaco utile nella cura di COVID-19?</p> | <p>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.</p> |
| <p>Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?</p> | <p>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).</p> |
| <p>Per quali pazienti è raccomandabile?</p> | <p>Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>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> <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 né l'eventuale 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 è richiesta la prescrizione specialistica.</p> <p>Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. L'acquisizione del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.</p> <p>La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali.</p> |
| <p>Quali sono i maggiori rischi</p> | <p>Avvertenze (da scheda tecnica): Prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia</p> |

| | |
|--|--|
| <p><i>in termini di reazioni avverse?</i></p> | <p>(<50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette.</p> <p>Ipoglicemia anche in assenza di terapia ipoglicemizzante (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>Per quanto riguarda l'uso in gravidanza, la scheda tecnica conclude lasciando al clinico il bilancio fra i benefici e i rischi, pur riportando che i dati disponibili derivanti dall'ampio impiego nel trattamento di malattie autoimmuni, non mostrano un aumento del rischio di malformazioni congenite.</p> <p>Per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020</p> |
| <p><i>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</i></p> | <p>Principali Interazioni (da scheda tecnica) con:</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 antifettivi) - 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><i>Studi in corso in Italia</i></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><i>Bibliografia</i></p> | <p>Idrossiclorochina (Plaquenil®) scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113</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_Clorochina-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/cia237/5801998</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.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/_pdf/-char/en</p> <p>Corteggiani 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/S0883944120303907?via%3Dihub (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> |