

**Indice**

Indice .....	1
Premesse.....	2
Indicazioni terapeutiche autorizzate idrossiclorochina .....	2
Modalità di prescrizione medicinale idrossiclorochina in ambito territoriale .....	3
Modalità di prescrizione e dispensazione idrossiclorochina per indicazioni NON COVID-19 .....	3
Modalità di prescrizione e dispensazione idrossiclorochina per indicazione COVID-19 .....	3
Per riassumere .....	4
Contabilizzazione da parte delle farmacie di comunità.....	5
Controllo e monitoraggio dati prescrizioni .....	5
Monitoraggio AIFA terapia COVID - 19 .....	5
Sicurezza .....	5
Modalità di segnalazione .....	5
Segnalazioni che possono essere considerate valide .....	7
Segnalazione che non possono essere considerate valide .....	8
Tabella interazioni farmacologiche.....	9
Appendice .....	13
Numeri regionali per consulenze .....	13
Composizione Gruppo di lavoro Operativo per il coordinamento della Terapia Farmacologica .....	14
Riferimenti/Bibliografia .....	15
Revisioni.....	16

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

**PREMESSE**

Il presente documento intende fornire le indicazioni per la gestione domiciliare dei pazienti COVID alla luce della comunicazione AIFA del 26.05.2020 trasmessa con nota A.Li.Sa. prot. n. 15019 del 27.05.2020 ad oggetto: *“Sospensione dell’autorizzazione all’utilizzo di idrossiclorochina per il trattamento del COVID-19 al di fuori degli studi clinici”* nonchè dell’aggiornamento della scheda del medicinale rilasciato da AIFA in data 22 luglio 2020.

Le raccomandazioni fornite con le revisioni 01 e 02 del presente documento sono, pertanto, superate alla luce dei citati provvedimenti AIFA.

**PRINCIPIO ATTIVO: IDROSSICLOROCHINA****MEDICINALI IN COMMERCIO:****PLAQUENIL® 30 CPR RIVESTITE 200 MG****IDROSSICLOROCHINA DOC (GENERICO) 30 CPR RIVESTITE 200 MG<sup>1</sup>****INDICAZIONI TERAPEUTICHE AUTORIZZATE IDROSSICLOROCHINA**

Come già indicato in premessa alla luce delle evidenze di letteratura recentemente prodotte, **l’AIFA ha sospeso l’autorizzazione all’utilizzo off-label del farmaco per il trattamento dell’infezione da SARS-CoV2 (COVID-19) al di fuori degli studi clinici,** pertanto le indicazioni terapeutiche autorizzate per l’idrossiclorochina sono:

- trattamento dell’artrite reumatoide in fase attiva e cronica nei pazienti adulti
- lupus eritematoso discoide e disseminato nei pazienti adulti e pediatrici
- trattamento dell’artrite idiopatica giovanile in terapia di associazione nella popolazione pediatrica.

---

<sup>1</sup> L’**idrossiclorochina** (Plaquenil® cpr da 200 mg 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 (Fonte AIFA)

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

**MODALITA' DI PRESCRIZIONE E DISPENSAZIONE MEDICINALE IDROSSICLOROCHINA IN AMBITO TERRITORIALE****MODALITA' DI PRESCRIZIONE E DISPENSAZIONE IDROSSICLOROCHINA PER INDICAZIONI NON COVID-19**

Coerentemente con quanto riportato nei paragrafi precedenti, sono abrogate le specifiche fornite nelle revisioni 01 e 02 per la prescrizione di idrossiclorochina nei pazienti COVID e si confermano le indicazioni fornite per i pazienti NO COVID per le indicazioni autorizzate riportate nel paragrafo precedente con la seguente modalità di prescrizione: la prescrizione dovrà essere effettuata tramite ricetta DEMA o, in alternativa, tramite ricetta rossa o bianca.

Le specifiche indicazioni fornite durante il periodo emergenziale dell'epidemia con nota A.Li.Sa. prot. n. 9442 del 08.04.2020 volte ad evitare l'accaparramento del medicinale sono superate, pertanto si elencano di seguito le indicazioni "ordinarie" o in label ribadite con nota A.Li.Sa. prot. n. 16283 del 10.06.2020 "*Decadenza limitazioni prescrittive per i medicinali a base di idrossiclorochina per indicazioni non COVID-19 a seguito del comunicato AIFA del 26.05.2020*":

- artrite reumatoide in fase attiva e cronica nei pazienti adulti
- lupus eritematoso discoide e disseminato nei pazienti adulti e pediatrici
- artrite idiopatica giovanile in terapia di associazione nella popolazione pediatrica.

La prescrizione del medicinale a livello territoriale, a carico dell'SSN, deve, pertanto, avvenire solo nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate da AIFA (NO COVID – 19) per un periodo anche superiore ai trenta giorni di terapia.

Con la già citata nota n.16283/2020 A.Li.Sa. ha fornito ulteriori, dettagliate indicazioni in ordine alla prescrizione e spedizione delle ricette a carico dell'SSN.

In caso di ricetta SSN il farmacista di comunità deve dispensare il medicinale tramite il canale della convenzionata. Nulla è mutato in ordine alla dematerializzazione del promemoria (vedi specifiche fornite con nota A.Li.Sa. prot. n. 7277 del 19.03.2020, e successiva nota A.Li.Sa. prot. n. 8267 del 30.03.2020).

In caso di ricetta non a carico del SSN, ovvero ricetta bianca, il farmacista può consegnare anche un numero di confezioni superiori all'unità senza ritirare la ricetta. Vengono inoltre ripristinati gli obblighi in ordine alla durata della ricetta e al numero di confezioni dispensabili previsti dalla normativa vigente: trattasi di ricetta ripetibile (RR) per 10 volte in 6 mesi (art. 88 del D.Lgs n.219/2006).

Sono inoltre sospesi gli obblighi di riconciliazione tra l'acquistato e il venduto del medicinale da parte delle farmacie di comunità.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

**MODALITA' DI PRESCRIZIONE E DISPENSAZIONE IDROSSICLOROCHINA PER INDICAZIONE COVID - 19**

Con nota Alisa prot. n. 15019 del 27.05.2020, la Regione Liguria, in accordo con le disposizioni di AIFA, ha **sospeso l'autorizzazione all'utilizzo off-label del farmaco, da solo o in associazione, per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV2 (COVID-19) al di fuori degli studi clinici.**

I medici non sono pertanto autorizzati ad effettuare nuove prescrizioni di idrossiclorochina per il trattamento del COVID-19.

Il medico prescrittore deve conoscere le informazioni fornite da AIFA e pubblicate sul sito internet al link: <https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19> nonchè le specifiche tecniche fornite da AIFA in data 02.04.2020 e successivamente aggiornate in data 29.04.2020 e 29.05.2020 (vedi Riferimenti/Bibliografia).

L'utilizzo di dosi elevate di HCQ aumenta il rischio di eventi avversi.

Per tale ragione, anche nell'ambito di eventuali studi clinici, si raccomanda di utilizzare il dosaggio più basso e per il minor tempo possibile (5-7 giorni).

**PER RIASSUMERE:**

**INDICAZIONI terapeutiche autorizzate HCQ (NON COVID-19): prescrizione da parte del medico solo attraverso:**

- **DEMA, solo in casi eccezionali con ricetta rossa** e dispensazione da parte delle farmacie di comunità tramite il canale della farmaceutica convenzionata
- **Ricetta bianca "a carico dell'assistito"** (con questa modalità non è autorizzata la prescrizione di idrossiclorochina per il trattamento di COVID- 19).

**INDICAZIONE COVID-19: è sospesa l'autorizzazione all'utilizzo off-label del farmaco. Non è possibile la prescrizione del farmaco per il trattamento del COVID-19. L'eventuale prosecuzione di trattamenti già avviati è affidata alla valutazione del medico curante.**

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

**INDICAZIONI per la PRESCRIZIONE dei FARMACI  
A BASE DI FARMACI IDROSSICLOROCHINA AD  
USO DOMICILIARE****CONTABILIZZAZIONE DA PARTE DELLE FARMACIE DI COMUNITA'**

La contabilizzazione da parte delle farmacie di comunità delle ricette spedite per le indicazioni autorizzate a carico dell'SSN deve avvenire rendicontando alla A.S.L. territorialmente competente secondo le modalità attualmente in uso per la farmaceutica convenzionata.

**CONTROLLI E MONITORAGGIO DATI PRESCRIZIONI****MONITORAGGIO AIFA Terapia COVID-19**

A.Li.Sa., con nota prot. n. 11594 del 24.04.2020 *"Disposizioni in merito al profilo di sicurezza dell'idrossiclorochina e attivazione del monitoraggio"* ha fornito agli operatori del settore le indicazioni per il monitoraggio della sicurezza (vedi paragrafo *"SICUREZZA"*).

Successivamente con nota prot. n. 12341 del 30.04.2020 A.Li.Sa. ha comunicato che AIFA ha aggiornato la scheda dell' idrossiclorochina richiamando l'attenzione degli operatori sanitari sul profilo di sicurezza del farmaco e sul rapporto rischio/beneficio; tale aggiornamento ha tenuto conto delle informazioni che si sono rese disponibili nei riscontri preliminari degli esiti delle sperimentazioni e del comunicato EMA del 23.04.2020 sulla sicurezza del farmaco.

Con determina AIFA n. 484 del 28 aprile 2020 (G.U. n.112 del 02.05.2020) è stato ancora una volta ribadito l'obbligo della trascrizione dei dati relativi ai pazienti trattati con idrossiclorochina per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19.

A.Li.Sa. ha trasmesso con nota prot. n. 12978 del 08.05.2020 la scheda di monitoraggio aggiornata dal GOFT e ha fornito le indicazioni per il conferimento dei dati di monitoraggio previsti da AIFA.

**SICUREZZA****MODALITÀ di SEGNALAZIONE**

Come dettagliato nella nota AIFA n. 31203 del 16.03.2020, trasmessa con nota A.Li.Sa. n.7042 del 18.03.2020, e nella deliberazione A.Li.Sa. n. 23 del 29.01.2020, si rammenta quanto segue:

- le segnalazioni relative alle reazioni avverse osservate in corso di trattamento con farmaci per infezione da Coronavirus (COVID-19), per uso compassionevole e off label, al di fuori di studi interventistici, dovranno essere inserite nella RNF dai Responsabili locali di Farmacovigilanza compilando anche il campo *"indicazioni"* con uno dei due termini disponibili dal dizionario MedDra:

*Infezione da Coronavirus*

*Test per Coronavirus positivo.*

I termini presenti attualmente nel dizionario non sono specifici, pertanto andrà dettagliato nel campo sintesi del caso *"infezione da Coronavirus (COVID-19)"*.

- Le segnalazioni rilevate in corso di studi clinici interventistici andranno invece inserite nel EVCT module di Eudravigilance.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

Relativamente ai farmaci idrossiclorochina e cloroquina, si rimanda alla comunicazione del 26.05.2020 con la quale AIFA ha sospeso l'autorizzazione all'utilizzo sia in ambito ospedaliero che territoriale, al di fuori degli studi clinici di cui al link (<https://www.aifa.gov.it/-/aifa-sospende-l-autorizzazione-all-utilizzo-di-idrossiclorochina-per-il-trattamento-del-covid-19-al-di-fuori-degli-studi-clinici>);

In data 22.07.2020 l'AIFA ha confermato la sospensione dell'uso dell'idrossiclorochina, da sola o in associazione ad altri farmaci, al di fuori degli studi clinici. Per analogia tale disposizione si intende applicata anche alla cloroquina.

La cloroquina e l'idrossiclorochina sono medicinali autorizzati fin dalla seconda metà del XX secolo come antimalarici, ma attualmente sono utilizzati principalmente nel trattamento di malattie autoimmuni come il lupus eritematosus o l'artrite reumatoide. Negli studi di laboratorio essi hanno dimostrato di possedere un'attività contro i coronavirus, incluso SARS-CoV-2 (il virus che causa COVID-19). Osservazioni cliniche preliminari hanno suggerito la possibilità di utilizzo di tali medicinali per il trattamento di pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2, in attesa dei necessari studi clinici per raccogliere prove definitive sulla reale efficacia di questi trattamenti. In Italia, il loro utilizzo per il trattamento dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 è stato autorizzato a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale con Determinazione AIFA del 17 marzo 2020, fino al 26 maggio 2020.

**Ad oggi non è autorizzato, né rimborsato dal SSN l'utilizzo del farmaco da solo o in associazione, per la terapia del COVID-19, al di fuori degli studi clinici.**

Sono stati riportati recentemente casi di cardiotoxicità, con particolare riguardo al prolungamento dell'intervallo QT, un effetto avverso noto per questa categoria di medicinali, osservati durante l'utilizzo nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 a livello mondiale.

In particolare, con l'aggiornamento del 29.04.2020, l'AIFA ha precisato che mentre eventi avversi possono manifestarsi anche a dosaggi terapeutici, sono le dosi più elevate che possono aumentare ulteriormente i problemi legati alle alterazioni del ritmo cardiaco (QT lungo).

Per quanto riguarda invece i pazienti con insufficienza renale l'AIFA segnala che sono state rilevate il maggior numero di segnalazioni di gravi problemi del ritmo cardiaco in pazienti (ospedalizzati e non) con COVID-19 trattati con HCQ o CQ, spesso in associazione con azitromicina e altri medicinali che prolungano il QT, e in alcuni casi hanno portato ad esito fatale.

Con l'aggiornamento del 29.05.2020 al link (<https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-le-motivazioni-della-decisione-aifa-sull-uso-di-idrossiclorochina-e-cloroquina>), AIFA ha segnalato l'accumularsi di nuove evidenze cliniche relative all'utilizzo di idrossiclorochina nei soggetti con infezione da SARS-CoV-2, che sembrano indicare un beneficio in termini di efficacia sempre più incerto e un profilo di sicurezza gravato da potenziali rischi.

In data 22.07.2020 AIFA conferma la sospensione dell'uso dell'idrossiclorochina, da sola o in associazione ad altri farmaci, al di fuori degli studi clinici. Per analogia tale disposizione si intende applicata anche alla cloroquina (vedi in Riferimenti/Bibliografia).

In attesa di acquisire ulteriori evidenze da studi randomizzati, l'attuale scenario impone pertanto l'adozione di misure restrittive a tutela della sicurezza dei pazienti.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

**INDICAZIONI per la PRESCRIZIONE dei FARMACI  
A BASE DI FARMACI IDROSSICLOROCHINA AD  
USO DOMICILIARE**

È essenziale che gli studi clinici che utilizzano HCQ e CQ prevedano opportune misure di minimizzazione dei rischi e un attento monitoraggio dei seguenti aspetti:

- disturbi della conduzione cardiaca, sindrome QT lungo, ipopotassiemia, ipomagnesiemia; in caso di comparsa di aritmie sono indicati sospensione del trattamento e rivalutazione con ECG
- carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo)
- presenza di altre terapie concomitanti
- insufficienza epatica o renale (se IR grave con filtrato sotto 30 ml/m: abbassare le dosi)
- diabete per il rischio ipoglicemia (rivedere dose degli antidiabetici)
- concomitante uso di digossina (rischio intossicazione digitalica)

Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare qualsiasi reazione avversa associata all'uso di Cloroquina Bayer, Plaquenil e Idrossiclorochina DOC, in conformità con il sistema nazionale di segnalazione spontanea, direttamente online sul sito <http://www.vigifarmaco.it> o seguendo le istruzioni al link [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

L'AIFA in data 04.05.2020 ha pubblicato sul proprio sito istituzionale la "Comunicazione dell'agenzia italiana del farmaco ai CRFV/RLFV (Centro Regionale di Farmaco Vigilanza/Responsabili Locali di Farmacovigilanza) sulla gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse relative a medicinali utilizzati nella terapia del COVID-19" con la quale ha fornito precisazioni sulla gestione all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) delle schede di segnalazione di sospette reazioni avverse conseguenti l'utilizzo di medicinali per la terapia dell'infezione da COVID-19 (vedi in Riferimenti/Bibliografia).

In particolare si richiama l'attenzione sulle segnalazioni che possono o non possono essere considerate valide:

- **POSSONO ESSERE CONSIDERATE VALIDE** ed essere inserite nella RNF, le segnalazioni che presentano i 4 requisiti minimi:
  - a) segnalatore
  - b) paziente
  - c) reazione avversa
  - d) medicinale

Nella RNF possono e devono essere registrate solo le segnalazioni di **sospetta reazione avversa** provenienti dall'esperienza **post-marketing**, ovvero segnalazioni:

- e) "spontanee"
- f) "da studio - non interventistico"
- g) "da studio - da uso individuale" (uso compassionevole o *named patient use*)

Altre segnalazioni che possono essere inserite nella RNF sono quelle relative a **mancanza di efficacia**:

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

**INDICAZIONI per la PRESCRIZIONE dei FARMACI  
A BASE DI FARMACI IDROSSICLOROCHINA AD  
USO DOMICILIARE**

- h) **NON ASSOCIATA** a reazioni avverse riferite a medicinali autorizzati al trattamento/prevenzione dell'infezione da COVID-19 in quanto l'infezione da COVID-19 può mettere seriamente in pericolo di vita il paziente;
- i) **ASSOCIATA a reazioni avverse**, indipendentemente dall'uso del medicinale in accordo o meno alle condizioni di autorizzazione del medicinale stesso (**off-label**)

Si ricorda che, nelle circostanze in cui debbano essere registrate in RNF schede di segnalazione di sospetta reazione avversa relative a mancanza di efficacia e/o uso off-label, quest'ultimi termini devono essere inseriti nella sezione "Reazioni avverse" insieme a quelli relativi alla descrizione della reazione, utilizzando i termini MedDRA più appropriati.

In data 4 maggio 2020 all'interno del dizionario MedDRA della RNF, così come anche in Eudravigilance, sono stati inseriti nuovi termini specifici relativi all'infezione da COVID-19 o SARS-COV-2.

- **NON POSSONO ESSERE CONSIDERATE VALIDE** quelle segnalazioni che, pur avendo i requisiti minimi, fanno riferimento a:
  - a) reazione avversa non ben identificata;
  - b) esito/conseguenza senza che venga indicata la reazione avversa (es. ospedalizzazione o decesso);
  - c) evento per il quale il segnalatore ha escluso una correlazione causale con il medicinale e questa valutazione è condivisa dal Responsabile che effettua la validazione della scheda (non c'è quindi una reazione avversa);
  - d) uso off-label non associato ad alcuna reazione avversa (incluso i casi di effetto benefico non atteso)
  - e) segnalazioni relative a medicinali utilizzati in studi clinici interventistici, poiché esse devono essere registrate dal promotore nel *Clinical Trial Module di Eudravigilance* (EVCTM)
  - f) segnalazioni relative a **mancanza di efficacia non associata a reazioni avverse** di medicinali **non autorizzati** al trattamento/prevenzione dell'infezione da COVID-19 (uso off-label)

A.Li.Sa. ha coordinato un progetto di Farmacovigilanza Attiva per la valutazione della sicurezza delle terapie COVID-19 sinergizzando le collaborazioni tra i diversi operatori sanitari: Infettivologo, Farmacista Ospedaliero e/o Territoriale, MMG e GSAT.

A.Li.Sa. con nota prot. n. 14508 del 21.05.2020 ad oggetto: "COVID-19: Proposta studio osservazionale di Farmacovigilanza Attiva in pazienti adulti COVID-19 di minore gravità trattati con idrossiclorochina in un setting domiciliare o residenziale" ha trasmesso ad AIFA la richiesta per l'attivazione del progetto.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

La Tabella di seguito, estratta dal Documento AIFA" *Comunicazione AIFA sull'utilizzo di Cloroquina e Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 – Informazioni di sicurezza*" del 31.03.2020 (vedi in Riferimenti/Bibliografia), presenta la sinossi delle principali interazioni note.

<b>TABELLA INTERAZIONI FARMACOLOGICHE</b>		
	<b>IDROSSICLOROCHINA</b>	<b>CLOROCHINA</b>
<b>Altre terapie di base</b>		Aumentata incidenza di reazioni avverse (Cloroquina non dovrebbe essere somministrata congiuntamente ad altre terapie di base)
<b>Digossina</b>	La somministrazione contemporanea di idrossiclorochina e digossina può determinare un aumento dei livelli ematici della digossina: è necessario monitorare strettamente la digossinemia nei pazienti trattati con tale combinazione di farmaci	La somministrazione contemporanea di cloroquina e digossina può determinare un aumento dei livelli ematici della digossina: è necessario monitorare strettamente la digossinemia nei pazienti trattati con tale combinazione di farmaci
<b>Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT/che possono indurre aritmie cardiache:</b>	L'idrossiclorochina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che ricevono farmaci noti per prolungare l'intervallo QT, per esempio <b>antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, antipsicotici</b> , alcuni <b>antinfettivi</b> , a causa dell'aumento di rischio di aritmie ventricolari. L' <b>alofantrina</b> non deve essere somministrata con l'idrossiclorochina	La cloroquina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che ricevono farmaci noti per prolungare l'intervallo QT, per esempio <b>antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antinfettivi</b> , a causa dell'aumento di rischio di aritmie ventricolari. L' <b>alofantrina</b> non deve essere somministrata con l'idrossiclorochina
<b>Derivati dei corticosteroidi</b>		La contemporanea somministrazione di derivati dei corticosteroidi può accentuare eventuali miopatie o cardiomiopatie
<b>Insulina e farmaci antidiabetici</b>		Poiché l'idrossiclorochina può aumentare gli effetti di un trattamento ipoglicemico è necessario diminuire le dosi di insulina o dei farmaci antidiabetici in generale

<b>REV</b>	<b>Data Emissione</b>	<b>Emesso</b>	<b>Verificato</b>	<b>Approvato</b>
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

<b>Fenilbutazone o altri farmaci epatotossici</b>	Esiste la possibilità di interazioni con il fenilbutazone o con altri farmaci che abbiano tendenza a provocare dermatiti e con preparati notoriamente epatotossici	L'uso concomitante di fenilbutazone può indurre, con maggior frequenza, la comparsa di dermatite esfoliativa
<b>Sostanze con potenziale noto di reazioni epatotossiche e inibitori delle monoamino ossidasi</b>	Esistono delle evidenze che suggeriscono che le 4-aminochinoline sono farmacologicamente incompatibili con gli inibitori delle monoamino ossidasi.	Cloroquina non dev'essere assunta in concomitanza a sostanze con potenziale noto di reazioni epatotossiche (come isoniazide, amiodarone, carbamazepina, fenitoina, fenotiazide e chetoconazolo) ed agli inibitori delle MAO (Mono-Amino-Ossidasi) (come fenelzina, tranilcipromide, isocarbossazide e selegilina).
<b>Farmaci antiepilettici</b>	L'attività dei medicinali antiepilettici potrebbe essere compromessa se somministrati in concomitanza a idrossiclorochina	La cloroquina può abbassare la soglia convulsiva e quindi antagonizzare l'attività degli antiepilettici
<b>Farmaci antimalarici noti per abbassare la soglia convulsiva (per esempio meflochina e bupropione)</b>	L'idrossiclorochina può abbassare la soglia convulsiva. La somministrazione concomitante di idrossiclorochina con altri farmaci antimalarici noti per abbassare la soglia convulsiva (per esempio meflochina) può aumentare il rischio di convulsioni.	L'uso concomitante di meflochina e bupropione può aumentare il rischio di convulsioni.
<b>Medicinali capaci di inibire il CYP2D6.</b>		L'idrossiclorochina inibisce il CYP2D6. Si sconsiglia l'utilizzo contemporaneo di altri medicinali capaci di inibire il CYP2D6.
<b>Algasidasi</b>	Esiste un rischio teorico di inibizione dell'attività intracellulare dell' $\alpha$ -galattosidasi quando l'idrossiclorochina è co-somministrata con agalsidasi.	Esiste un rischio teorico di inibizione dell'attività $\alpha$ -galattosidasi intra-cellulare quando la cloroquina è co-somministrata con agalsidasi.
<b>Ampicillina</b>		L'assorbimento dell'ampicillina può essere ridotto dalla contemporanea somministrazione di cloroquina. Si raccomanda pertanto che la somministrazione di ampicillina avvenga almeno 2 ore dopo la somministrazione di cloroquina

<b>REV</b>	<b>Data Emissione</b>	<b>Emesso</b>	<b>Verificato</b>	<b>Approvato</b>
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

<b>Antagonisti dell'acido folico (metotrexate)</b>		L'azione degli antagonisti dell'acido folico (metotrexate) viene potenziata dalla cloroquina
<b>Antiacidi a base di minerali contenenti alluminio, calcio e magnesio e caolino</b>		Antiacidi a base di minerali contenenti alluminio, calcio e magnesio e caolino possono ridurre l'assorbimento della cloroquina. Si raccomanda quindi di assumere questi farmaci almeno 4 ore dopo l'assunzione di cloroquina.
<b>Ciclosporina</b>	E' stato segnalato un incremento del livello plasmatico di ciclosporina, quando ciclosporina e idrossicloroquina sono co-somministrati.	L'uso concomitante di ciclosporina può portare ad un incremento improvviso della concentrazione plasmatica di ciclosporina
<b>Cimetidina</b>		L'escrezione di cloroquina può essere ridotta dalla cimetidina.
<b>Metronidazolo</b>		Una reazione distonica acuta è stata osservata a seguito di somministrazione simultanea di cloroquina e metronidazolo
<b>Neostigmina e piridostigmina</b>		La cloroquina antagonizza gli effetti di neostigmina e piridostigmina
<b>Penicillamina</b>		L'uso concomitante con penicillamina può aumentare il potenziale di eventi avversi seri ematologici o renali associati alla penicillamina tanto quanto reazioni cutanee.
<b>Pirimetamina/sulfadoxina</b>		La combinazione di cloroquina con pirimetamina/sulfadoxina può accrescere decisamente la comparsa di reazioni cutanee.
<b>Praziquantel</b>	In uno studio di interazione a singola dose, è stato riportato, che la cloroquina riduce la biodisponibilità di praziquantel. Non è noto se esiste un simile effetto quando idrossicloroquina e praziquantel sono cosomministrati. Per estrapolazione, data la similarità nella struttura e nei parametri farmacocinetici tra idrossicloroquina e cloroquina, un effetto simile può essere atteso anche per l'idrossicloroquina.	

<b>REV</b>	<b>Data Emissione</b>	<b>Emesso</b>	<b>Verificato</b>	<b>Approvato</b>
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

<p><b>Probenecid</b></p>		<p>La somministrazione concomitante di probenecid ne accresce il rischio di sensibilizzazione.</p>
<p><b>Vaccino contro la rabbia</b></p>		<p>E' stato osservato che la cloroquina riduce la risposta anticorpale al vaccino antirabbico da cellule diploidi umane (HDCV), pertanto la somministrazione del vaccino anti-rabbico di tipo HDCV deve precedere l'inizio della terapia antimalarica, altrimenti l'efficacia del vaccino potrebbe essere ridotta. La cloroquina non altera la risposta immunitaria ad altri vaccini utilizzati nell'immunizzazione di routine (tetano, difterite, morbillo, poliomielite, tifo e vaccino di Calmette-Guérin). Il Centro per il Controllo delle Malattie e la Prevenzione (Dipartimento della Salute e Servizi Umani, U.S.A.) raccomanda che il vaccino HDCV sia somministrato per via intramuscolare, non intradermica, per la profilassi alla pre-esposizione alla rabbia, dal momento che la somministrazione intradermica può dare una protezione inadeguata mentre la somministrazione intramuscolare offre un margine di efficacia sufficiente in questi individui.</p>

<b>REV</b>	<b>Data Emissione</b>	<b>Emesso</b>	<b>Verificato</b>	<b>Approvato</b>
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

**APPENDICE**
**NUMERI REGIONALI per CONSULENZE**
**INFETTIVOLOGI**

E' possibile da parte dei MMG consultarsi con gli specialisti infettivologi che sono contattabili telefonicamente, **dalle ore 08.00 alle ore 16.00** ai numeri di seguito riportati:

Per ASL 1: 0184 536057

Per ASL 2: 019 8404331

Per ASL 4: 334 6240140 - 347 3454457- 349 5667110

Per ASL 3: il Policlinico San Martino ha fornito il contatto dell'infettivologo di guardia, contattabile, ogni giorno dalle ore 08.00 alle ore 16.00 al seguente recapito telefonico: 335-1812064.

Per ASL 5: 335-7197481

**REUMATOLOGI**

S.C. Reumatologia - <i>Direttore Dott. Gerolamo Bianchi</i>			
Contatti utili per Medici di Medicina Generale			
<b>Nominativo</b>	<b>Qualifica</b>	<b>Sede</b>	<b>Telefono</b>
<i>Dott.ssa Craviotto Chiara</i>	Spec. Ambulatoriale	Piastra Ambulatoriale Nervi ( 9-13)	010 849 6981
<i>Dott.ssa Doveri Marica</i>	Spec. Ambulatoriale	Piastra Ambulatoriale Nervi (9-13)	010 849 6930
<i>Dott.ssa Diana Paola</i>	Spec. Ambulatoriale	Ospedale La Colletta (9-13)	010 849 8069
<i>Dott.ssa Chioni Flavia</i>	Spec. Ambulatoriale	Palazzo della Salute - Fiumara (8-14)	010 849 7349
<i>Dott.ssa Bensi Laura</i>	Spec. Ambulatoriale	Palazzo della Salute - Pegli Lunedì, martedì, venerdì (8-14.30)	010 849 7943
		Piastra Ambulatoriale Piazza Golgi, Arenzano mercoledì e giovedì (8-12.30)	010 849 9049
<i>Dott.ssa Tramontano Giuseppina</i>	Spec. Ambulatoriale	Ex Ospedale di Recco lunedì e venerdì (8-12, 12.30-16.30) mercoledì (13.30-17.30)	010 849 5905
		Distretto 12 - Via Struppa martedì (8-12, 12.30-16.30)	010 849 5826
		Distretto 12 - Via Archimede mercoledì (8-12)	010 849 5905
		Distretto 10 -Via Bonghi giovedì (8-12)	010 849 9424
		Ospedale Gallino giovedì (13.30-17.30)	010 849 9704

<b>REV</b>	<b>Data Emissione</b>	<b>Emesso</b>	<b>Verificato</b>	<b>Approvato</b>
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

	<b>RACCOMANDAZIONE n. 1</b>  <b>INDICAZIONI per la PRESCRIZIONE dei FARMACI A BASE DI FARMACI IDROSSICLOROCHINA AD USO DOMICILIARE</b>	Pagina 14 di 16
---	--	-----------------

**Composizione Gruppo di lavoro Operativo per il coordinamento della Terapia Farmacologica  
COVID-19 (GOFT) costituito con Delibera A.Li.Sa. n.124 del 03.04.2020**

COMPONENTI	AFFILIAZIONE
Dott.ssa Barbara Rebesco Direttore S.C. Politiche del Farmaco con funzioni di coordinamento	A.Li.Sa.
Dott. Lorenzo Bistolfi Direttore S.C. Cure Primarie funzioni distrettuali	A.Li.Sa.
Ing. Gabriella Paoli Direttore della S.C. Processi Ospedalieri e dell'assistenza specialistica	A.Li.Sa.
Prof. Matteo Bassetti Direttore U.O.C. Malattie Infettive	Policlinico IRCCS San Martino
Dott. Lorenzo Sampietro Direttore Sociosanitario	ASL3
Dott. Andrea Stimamiglio Rappresentante MMG	FIMMGE
Dott. Marco Bessero Direttore f.f. S.C. Servizio Farmaceutico Rappresentante Farmacisti AA.SS.LL.	ASL2 - C.U.
Dott. ssa Sabrina Beltramini Direttore f.f. U.O.C Farmacia Ospedaliera Rappresentante Farmacisti Ospedalieri	Policlinico IRCCS San Martino
Dott. Maria Susanna Rivetti Farmacista con funzione di segreteria tecnica	A.Li.Sa.
Per le attività individuazione delle modalità di erogazione delle terapie farmacologiche finalizzate a non determinare un incremento degli spostamenti ed evitare l'accesso agli ospedali (quando non correlato ad esigenze assistenziali inderogabili) Dott.ssa Elisabetta Borachia Presidente Federfarma Liguria Rappresentante Farmacisti di comunità	Federfarma Liguria

<b>REV</b>	<b>Data Emissione</b>	<b>Emesso</b>	<b>Verificato</b>	<b>Approvato</b>
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

	<b>RACCOMANDAZIONE n. 1</b>  <b>INDICAZIONI per la PRESCRIZIONE dei FARMACI A BASE DI FARMACI IDROSSICLOROCHINA AD USO DOMICILIARE</b>	Pagina 15 di 16
---	--	-----------------

## RIFERIMENTI/BIBLIOGRAFIA

Scheda AIFA *“Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19\_Update del 22 luglio 2020”*

Nota A.Li.Sa prot. n. 16283 del 10.06.2020 *“Decadenza limitazioni prescrittive per i medicinali a base di idrossiclorochina per indicazioni non COVID-19 a seguito del comunicato AIFA del 26.05.2020”*

Comunicazione AIFA del 29.05.2020 con la quale è stata aggiornata la comunicazione del 26.05.2020 e la scheda del medicinale relativa alla sospensione dell’autorizzazione all’utilizzo off-label sia in ambito ospedaliero che in ambito domiciliare del farmaco al di fuori degli studi clinici

Nota A.Li.Sa prot. n. 15019 del 27.05.2020 *“Sospensione dell’autorizzazione all’utilizzo di idrossiclorochina per il trattamento del COVID-19 al di fuori degli studi clinici”*

Comunicazione AIFA del 26.05.2020 con la quale è stata sospesa l’autorizzazione all’utilizzo di idrossiclorochina per il trattamento del COVID-19 al di fuori degli studi clinici

Nota A.Li.Sa. prot. n. 14508 del 21.05.2020 ad oggetto *“COVID-19: Proposta studio osservazionale di Farmacovigilanza Attiva in pazienti adulti COVID-19 di minore gravità trattati con idrossiclorochina in un setting domiciliare o residenziale”* con la quale è stata trasmessa ad AIFA la richiesta per l’attivazione del progetto.

Nota A.Li.Sa. n.12978 del 08.05.2020 *“Oggetto: Disposizioni in merito al profilo sicurezza Idrossiclorochina e attivazione monitoraggio”*

Scheda AIFA *“Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19\_aggiornamento del 05.05.2020”*

Comunicazione AIFA del 04.05.2020 *“Comunicazione dell’agenzia italiana del farmaco ai CRFV/RLFV (Centro Regionale di Farmaco Vigilanza/Responsabili Locali di Farmacovigilanza) sulla gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse relative a medicinali utilizzati nella terapia del COVID-19”*

Determina AIFA n. DG 484 del 28 aprile 2020: Modifica della determina n. 258 del 17 marzo 2020, recante «Rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale dei medicinali cloroquina, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, darunavir, ritonavir per il trattamento anche in regime domiciliare dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19)» pubblicata sulla GU n. 112 del 02 maggio 2020

Nota A.Li.Sa. n. 12341 del 30.04.2020 *“Idrossiclorochina nella terapia di pazienti adulti con COVID-19: Aggiornamenti sicurezza di AIFA”*

COVID-19 - Aggiornamento scheda informativa AIFA su idrossiclorochina del 29.04.2020 reperibile al link <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-aggiornamento-scheda-informativa-aifa-su-idrossiclorochina>

Nota A.Li.Sa. n. 11594 del 24.04.2020 *“Disposizioni in merito al profilo di sicurezza dell’idrossiclorochina e attivazione del monitoraggio”* e relativi 5 allegati tra cui l’Allegato n.5 *“Scheda monitoraggio sicurezza idrossiclorochina COVID-19”*

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

	<b>RACCOMANDAZIONE n. 1</b>  <b>INDICAZIONI per la PRESCRIZIONE dei FARMACI A BASE DI FARMACI IDROSSICLOROCHINA AD USO DOMICILIARE</b>	Pagina 16 di 16
---	--	-----------------

Nota A.Li.Sa. n. 10664 del 20.04.2020 *“Deliberazione A.Li.Sa. n.124 del 03.04.2020: Trasmissione aggiornamento raccomandazioni trattamento domiciliare dei pazienti con sospetta infezione COVID-19 rev.01 del 15.04.2020”*

Nota A.Li.Sa. n.9442 del 08.04.2020 *“Deliberazione A.Li.Sa. n.124 del 03.04.2020: Raccomandazione n.1 Indicazioni per la prescrizione dei farmaci a base di farmaci idrossiclorochina ad uso domiciliare rev. 08.04.2020 e Raccomandazione n.2 Indicazioni per la gestione domiciliare di pazienti con sospetta infezione covid-19 rev 08.04.2020”*

Scheda AIFA prescrizione con indicazioni per idrossiclorochina e cloroquina del 02.04.2020

Comunicazione AIFA sull'utilizzo di Cloroquina e Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 – Informazioni di sicurezza del 31.03.2020

<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

Determina AIFA n. DG 258 del 17 marzo 2020 *“Rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale dei medicinali cloroquina, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, danuravir/cobicistat, darunavir, ritonavir per il trattamento anche in regime domiciliare dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19)”* pubblicata sulla GU n. 69 del 17 marzo 2020.

## REVISIONI

Rev.	Data Emissione	Pagine modificate	Tipo o Natura della modifica
01	15/04/2020	Pagina 13	Integrazione numeri regionali per consulenze
02	06/05/2020	Pagine 2,3,4,5,6,8,9,10, 11, 19 e 20	Integrazione sulla base degli aggiornamenti AIFA <i>“scheda Idrossiclorochina del 29.04.2020”</i> <i>“Gestione delle segnalazioni di sospetta ADR in pazienti adulti con COVID-19” del 04.05.2020</i> <i>“scheda Azitromicina aggiornamento del 06.05.2020”</i> Riferimenti/Bibliografia
03	01/07/2020	Pagine 1,2,3,4,5,6,8,15	Revisione sulla base della comunicazione AIFA del 26.05.2020, aggiornata in data 29.05.2020, con cui è stata sospesa l'autorizzazione all'utilizzo di idrossiclorochina per il trattamento del COVID-19 al di fuori degli studi clinici e degli aggiornamenti della scheda <i>“Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 Update del 29 maggio 2020”</i> e Update del 22.07.2020 con cui è stata confermata la sospensione dell'uso della HDQ al di fuori degli studi clinici

<b>REV</b>	<b>Data Emissione</b>	<b>Emesso</b>	<b>Verificato</b>	<b>Approvato</b>
03	03.08.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.