



Alisa

Sistema Sanitario Regione Liguria

AREA SANITARIA

S.C. Politiche del Farmaco

Direttore: Dott.ssa Barbara Rebesco

Responsabile del procedimento

Dott.ssa Maria Susanna Rivetti

Tel. 010 548 8158

e-mail: MariaSusanna.Rivetti@regione.liguria.it

Allegati n.2

Genova, data del protocollo

Al Direttori Generali
Ai Direttori Sanitari
Ai Direttori Socio Sanitari
Ai Direttori dei Servizi Farmaceutici
Territoriali ed Ospedalieri
delle Aziende ed Enti del SSR

Federfarma
Assofarm

FIMMG andrea.stimamiglio@gmail.com
SMI gasparottidaniele@gmail.com
SNAMI fuset@iol.it

Ordine dei Medici
Ordine dei Farmacisti
Direttori RSA

GOFT - Gruppo di Coordinamento terapie
domiciliari COVID-19

e p.c.

Regione Liguria
Al Vicepresidente e Assessore alla Sanità
Avv. Sonia Viale

Al Direttore del Dipartimento Salute e
Servizi Sociali
Dott. Francesco Quaglia

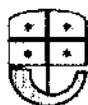
Al Maggiore NAS
Dott. Pierini

A.Li.Sa. Azienda Ligure Sanitaria della Regione Liguria

C.F. / P. IVA 02421770997

Sede legale Piazza della Vittoria, n. 15, 16121 Genova (GE) Tel. 010 548 4162

MAIL: direzione.alisa@regione.liguria.it PEC: protocollo@pec.alisaliguria.it



Alisa

Sistema Sanitario Regione Liguria

Direttore Socio-Sanitario Alisa
Direttore Amministrativo Alisa
Direttore Dipartimento
programmazione acquisti e controlli

Prof. Ernesto Palummeri

LORO SEDI

Oggetto: Delibera n.124 del 03.04.2020: Trasmissione aggiornamento delle Raccomandazioni per l'utilizzo dell'Idrossiclorochina nella terapia domiciliare di pazienti adulti con COVID-19.

Ad integrazione della 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", con la presente si trasmettono in allegato le Raccomandazioni elaborate ai sensi della Delibera n. 124 del 03.04.2020, aggiornate in base all'ultimo aggiornamento della scheda del medicinale pubblicata da AIFA sul proprio sito istituzionale il 22/07/2020:

- Raccomandazione n.1 "Indicazioni per la prescrizione ed erogazione IDROSSICLOROCHINA ad uso domiciliare rev 03 del 03.08.2020"
- Raccomandazione n.2 "Indicazioni per la gestione domiciliare di pazienti con sospetta infezione COVID-19 rev 03 del 03.08.2020"

Tali raccomandazioni sono state revisionate a cura del GOFT sulla base dei recenti aggiornamenti pubblicati sul sito istituzionale dell'AIFA in merito alle schede di sicurezza del medicinale *Idrossiclorochina*.

Gli aggiornamenti inseriti riportano importanti informazioni per assicurare la gestione in sicurezza dei pazienti trattati con il farmaco in oggetto; pertanto le SSLI dovranno assicurare la massima diffusione nonché la massima aderenza alle indicazioni in essa contenute.

Cordiali saluti

Il Direttore Sanitario
Dott. S. Verja

Il Commissario Straordinario
Dott. G. Walter Locatelli



RACCOMANDAZIONE n. 1

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

Pagina 1 di 16

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.



RACCOMANDAZIONE n. 1

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

Pagina 2 di 16

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 MG¹

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.

¹ 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.



RACCOMANDAZIONE n. 1

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

Pagina 3 di 16

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.



RACCOMANDAZIONE n. 1

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

Pagina 4 di 16

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.



RACCOMANDAZIONE n. 1

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

Pagina 5 di 16

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.



RACCOMANDAZIONE n. 1

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

Pagina 6 di 16

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.



RACCOMANDAZIONE n. 1

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

Pagina 7 di 16

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.

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.



RACCOMANDAZIONE n. 1

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

Pagina 8 di 16

- 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.



RACCOMANDAZIONE n. 1

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

Pagina 9 di 16

La Tabella di seguito, estratta dal Documento AIFA "Comunicazione AIFA sull'utilizzo di Cloroquina e Idrossicloroquina 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.

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

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

**RACCOMANDAZIONE n. 1****INDICAZIONI per la PRESCRIZIONE dei FARMACI
A BASE DI FARMACI IDROSSICLOROCHINA AD
USO DOMICILIARE**

Pagina 10 di 16

Fenilbutazone o altri farmaci epatotossici	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
Sostanze con potenziale noto di reazioni epatotossiche e inibitori delle monoamino ossidasi	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).
Farmaci antiepilettici	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
Farmaci antimalarici noti per abbassare la soglia convulsiva (per esempio meflochina e bupropione)	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.
Medicinali capaci di inibire il CYP2D6.		L'idrossiclorochina inibisce il CYP2D6. Si sconsiglia l'utilizzo contemporaneo di altri medicinali capaci di inibire il CYP2D6.
Algasidasi	Esiste un rischio teorico di inibizione dell'attività intracellulare dell' α -galattosidasi quando l'idrossiclorochina è co-somministrata con agalsidasi.	Esiste un rischio teorico di inibizione dell'attività α -galattosidasi intra-cellulare quando la cloroquina è co-somministrata con agalsidasi.
Ampicillina		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

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

**RACCOMANDAZIONE n. 1****INDICAZIONI per la PRESCRIZIONE dei FARMACI
A BASE DI FARMACI IDROSSICLOROCHINA AD
USO DOMICILIARE**

Pagina 11 di 16

Antagonisti dell'acido folico (metotrexate)		L'azione degli antagonisti dell'acido folico (metotrexate) viene potenziata dalla cloroquina
Antiacidi a base di minerali contenenti alluminio, calcio e magnesio e caolino		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.
Ciclosporina	E' stato segnalato un incremento del livello plasmatico di ciclosporina, quando ciclosporina e idrossiclorochina sono co-somministrati.	L'uso concomitante di ciclosporina può portare ad un incremento improvviso della concentrazione plasmatica di ciclosporina
Cimetidina		L'escrezione di cloroquina può essere ridotta dalla cimetidina.
Metronidazolo		Una reazione distonica acuta è stata osservata a seguito di somministrazione simultanea di cloroquina e metronidazolo
Neostigmina e piridostigmina		La cloroquina antagonizza gli effetti di neostigmina e piridostigmina
Penicillamina		L'uso concomitante con penicillamina può aumentare il potenziale di eventi avversi seri ematologici o renali associati alla penicillamina tanto quanto reazioni cutanee.
Pirimetamina/sulfadoxina		La combinazione di cloroquina con pirimetamina/sulfadoxina può accrescere decisamente la comparsa di reazioni cutanee.
Praziquantel	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 idrossiclorochina e praziquantel sono cosomministrati. Per estrapolazione, data la similarità nella struttura e nei parametri farmacocinetici tra idrossiclorochina e cloroquina, un effetto simile può essere atteso anche per l'idrossiclorochina.	

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



RACCOMANDAZIONE n. 1

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

Pagina 12 di 16

Probenecid		La somministrazione concomitante di probenecid ne accresce il rischio di sensibilizzazione.
Vaccino contro la rabbia		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.

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



RACCOMANDAZIONE n. 1

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

Pagina 13 di 16

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

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

**RACCOMANDAZIONE n. 1****INDICAZIONI per la PRESCRIZIONE dei FARMACI
A BASE DI FARMACI IDROSSICLOROCHINA AD
USO DOMICILIARE**

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

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



RACCOMANDAZIONE n. 1

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

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.



RACCOMANDAZIONE n. 1

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

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

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



RACCOMANDAZIONE n.2

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON SOSPETTA INFEZIONE COVID-19

Pagina 1 di 9

In caso di sospetto COVID-19 non inviare il paziente presso ambulatori, laboratori e centri diagnostici per eseguire esami ematochimici e radiologici.

Gestire la patologia a domicilio tramite telefono o skype o audio/video conferenza

Suggerire al paziente di mantenere mascherina chirurgica, consumare pasti separatamente, se possibile utilizzare un bagno differente dal resto della famiglia, limitare la permanenza ad una singola stanza della casa senza contaminare altri luoghi.

In caso di visita da parte del MMG utilizzo dei DPI appropriati.

Criteria per la identificazione soggetti COVID-19 solo su base clinica

Febbre $>37,5^{\circ}\text{C}$, tosse, dispnea, astenia, ageusia e/o anosmia, mialgie o artralgie, altri sintomi simil-influenzali, diarrea e/o vomito.

QUADRO CLINICO PAUCISINTOMATICO

In caso di sospetta infezione da SARS-CoV-2 paucisintomatica (febbre, non superiore a $37,5^{\circ}\text{centigradi}$ e/o lieve sintomatologia respiratoria delle alte vie respiratorie e/o cefalea e/o congiuntivite e/o diarrea) è consigliata la contumacia domiciliare per almeno 14-21 giorni.

TERAPIA DELLE FORME PAUCISINTOMATICHE

Assumere **Paracetamolo 1000** mg al bisogno non necessari altri provvedimenti.

QUADRO CLINICO LIEVE

In caso di sospetta infezione da SARS-CoV-2 caratterizzata da quadro clinico lieve: febbre $> 37,5^{\circ}\text{centigradi}$ e/o tosse e/o sintomi da raffreddamento e/o dispnea lieve (frequenza respiratoria <22 atti/min), pressione arteriosa normale, frequenza cardiaca normale e assenza di alterazioni della coscienza, non è necessario eseguire radiologia, è consigliata la contumacia domiciliare per almeno 14-21 giorni.

In caso di sospetta infezione lieve da SARS Cov2 la terapia a base di idrossiclorochina va iniziata in modo precoce, specie in presenza di fattori di rischio (età= $>$ 65 anni, comorbilità, gravidanza, immunodepressione). Per i casi dubbi potrà essere richiesto parere specialistico: il parere potrà essere richiesto tramite contatto telefonico (vedi paragrafo: "Numeri Regionali per consulenze" del documento:

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



RACCOMANDAZIONE n.2

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON SOSPETTA INFEZIONE COVID-19

Pagina 2 di 9

“Raccomandazione n.1 Indicazioni per la prescrizione dei farmaci a base di farmaci idrossiclorochina ad uso domiciliare”).

TERAPIA DELLE FORME LIEVI

Amoxicillina-ac. clavulanico 1 grammo x 3, per 7 giorni (evitare antibiotici come macrolidi e fluorochinoloni che notoriamente allungano il QT e che sono prescritti nelle polmoniti comunitarie).

Paracetamolo 1000 mg al bisogno.

Ruolo delle EBPM

L'utilizzo dell'EBPM è previsto nella:

- FASE INIZIALE della malattia quando è presente una polmonite e si determina una ipomobilità del paziente con allettamento.
In questa fase l'EBPM dovrà essere utilizzata a dose profilattica allo scopo di prevenire il tromboembolismo venoso (TEV).
- FASE PIU'AVANZATA, in pazienti ricoverati per contenere i fenomeni trombotici a partenza dal circolo polmonare come conseguenza dell'iper-infiammazione.
In tale caso le EBPM dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche.

FASE INIZIALE

In caso di paziente con sospetta infezione lieve da SARS Cov2, con ipomobilità e con presenza di alterazioni morfo-funzionali a livello polmonare che sfociano in un quadro di polmonite interstiziale (spesso bilaterale) con sintomatologia respiratoria stabile e senza ipossiemia (fase iniziale), può essere intrapreso un trattamento a base di EBPM a dosi profilattiche allo scopo di prevenire il tromboembolismo venoso. L'utilizzo in tali pazienti è raccomandato per l'intero periodo di immobilità.

Dosaggio consigliato

Alla luce delle indicazioni riportate sulla scheda informativa di AIFA dell'11.04.2020 “*Eparine a basso peso molecolare nei pazienti adulti con COVID-19*” la dose di enoxaparina raccomandata in RCP, per la profilassi, è di 40 mg (4.000 U.I.)/die s.c. per almeno 6-14 giorni.

Si precisa che solo l'enoxxaparina ha l'indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti non chirurgici.

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



RACCOMANDAZIONE n.2

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON SOSPETTA INFEZIONE COVID-19

Pagina 3 di 9

FASE PIU' AVANZATA

Ancorché la presente raccomandazione sia indirizzata alla gestione del paziente in terapia domiciliare, per completezza di informazione, si fa presente che l'AIFA ha raccomandato l'utilizzo delle EBPM anche nei casi gravi di COVID-19. Tali casi sono contraddistinti dalla presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: FR ≥ 30 respiri/min; SpO₂ $\leq 93\%$ a riposo; PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg nei gravi casi di COVID-19; l'effetto terapeutico positivo delle EBPM sarebbe evidente solo in quei pazienti che mostrano un livello molto elevato di D-dimero (6 volte i valori massimi superiori) o un punteggio elevato in una scala di "coagulopatia indotta da sepsi" (SIC score ≥ 4) che considera parametri di laboratorio e clinici.

Nei pazienti trattati con eparina, con valori di D-dimero nella norma, è stato osservato un maggior numero di eventi avversi emorragici.

Poiché tale indicazione si basa su evidenze molto preliminari, può essere presa in considerazione solo dopo un'attenta valutazione caso per caso.

Dosaggio consigliato

Nelle fasi più avanzate della malattia il dosaggio raccomandato di enoxaparina è di 80-100 mg al giorno (corrispondenti a 8.000-10.000 UI/die). Si tratta di un dosaggio terapeutico più elevato di quello utilizzato in Cina pari a 40-60 mg al giorno, in quanto la popolazione asiatica presenta una maggiore sensibilità alle EBPM.

Non è raccomandato l'uso concomitante di altri farmaci anticoagulanti ed è raccomandata cautela nell'uso di farmaci antiaggreganti.

CONSULTO SPECIALISTICO

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 riportati nel paragrafo: "Numeri regionali per consulenze" del documento: "Raccomandazione n.1 indicazioni per la prescrizione dei farmaci a base di farmaci idrossiclorochina ad uso domiciliare".

MONITORAGGIO

Il monitoraggio del paziente con sospetto COVID-19 può essere eseguito con i seguenti strumenti: monitoraggio della temperatura corporea, Sat $> 94\%$, frequenza respiratoria < 22 atti/resp, no dispnea evolutiva. Monitorare ogni 4-6 ore.

Particolare attenzione deve essere posta a:

- pazienti over 60 anni in presenza di comorbidità
- patologie associate
- interazioni farmacologiche
- alti dosaggi di idrossiclorochina o cloroquina

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



RACCOMANDAZIONE n.2

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON SOSPETTA INFEZIONE COVID-19

Pagina 4 di 9

- pazienti con insufficienza renale in quanto sono state rilevate il maggior numero di segnalazioni di gravi problemi del ritmo cardiaco in pazienti (ospedalizzati e non) con COVID-19 trattati con idrossiclorochina o clorochina, spesso in associazione con azitromicina e altri medicinali che prolungano il QT, e in alcuni casi hanno portato ad esito fatale.

In caso di peggioramento clinico inviare in PS tramite 112

CRITERI DI RIFERIMENTO PER IL 112

Presenza di Saturazione o₂ <94% (se BPCO<90)

Frequenza respiratoria > 22 atti/min

Frequenza cardiaca >100 batt/min

Pressione Arteriosa Sistolica <100 mmHG

Temperatura >38°C

NOTE FINALI

Si richiede ai medici di Medicina Generale di:

- mantenere un elenco pazienti sospetti o confermati con numero di telefono per contatti futuri
- compilare e trasmettere ad A.Li.Sa. e al CRIFF le “*schede di monitoraggio sicurezza idrossiclorochina COVID-19*” (Nota A.Li.Sa. n.12978 del 08.05.2020)
- invitare i pazienti al mantenimento della contumacia per 14-21 giorni o comunque fino alla completa risoluzione dei sintomi.

L'uso dei singoli farmaci citati in questa raccomandazione deve tenere conto delle schede tecniche degli stessi, nonché delle indicazioni riportate nelle “*Schede informative sui farmaci utilizzati per emergenza COVID-19*” presenti nel sito istituzionale di AIFA nella sessione denominata: “*Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19*”, il cui elenco è riportato nella bibliografia della presente raccomandazione.

Alla luce della comunicazione di AIFA del 26.05.2020 le indicazioni precedentemente fornite sull'utilizzo domiciliare di idrossiclorochina per il trattamento del COVID-19 sono state sospese. Pertanto l'utilizzo di HCQ può avvenire esclusivamente all'interno di studi clinici autorizzati.

Con l'aggiornamento della Scheda AIFA “*Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19_Update del 22 luglio 2020*” è stata confermata la sospensione dell'utilizzo dell'idrossiclorochina e clorochina al di fuori degli studi clinici.

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



RACCOMANDAZIONE n.2

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON SOSPETTA INFEZIONE COVID-19

Pagina 5 di 9

A.Li.Sa. con nota 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”* ha recepito le indicazioni fornite da AIFA.

Si ricorda che non vi è alcuna evidenza a supporto della interruzione degli ACE inibitori e dei sartani, che possono quindi continuare ad essere utilizzati dai pazienti con COVID-19 che ne abbiano necessità.

Si suggerisce, come antipiretico, l’utilizzo di PARACETAMOLO al posto dei FANS.

Come riportato nella scheda *“Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19”*, aggiornata il 05.05.2020, in considerazione delle valutazioni emerse dagli studi clinici finora disponibili, data la mancanza di un solido rationale e l’assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti COVID-19 non è consentito raccomandare l’utilizzo dell’azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci con particolare riferimento all’idrossiclorochina o clorochina, al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche, in quanto può provocare un’esacerbazione delle reazioni avverse.

L’uso dell’azitromicina per indicazioni diverse da quelle registrate può essere considerato esclusivamente nell’ambito di studi clinici. Gli usi non previsti dalle indicazioni autorizzate e non raccomandati, restano una responsabilità del prescrittore e non sono a carico del SSN.

L’AIFA con la comunicazione del 26.05.2020, aggiornata il 22.07.2020, ha sospeso l’autorizzazione all’utilizzo off-label dell’HDQ e CQ al di fuori degli studi clinici.

Per quanto riguarda gli antibiotici l’AIFA sottolinea che non devono essere usati come mezzo di prevenzione o trattamento di COVID-19.

Il presente documento riassume quanto oggi ritenuto plausibile e giustificato nel trattamento di COVID-19, in forma di raccomandazioni.

Il documento sarà soggetto a continuo aggiornamento sulla base della rapida evoluzione delle conoscenze.

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”*

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



RACCOMANDAZIONE n.2

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON SOSPETTA INFEZIONE COVID-19

Pagina 6 di 9

Comunicazione AIFA del 29.05.2020 che ha pubblicato la scheda AIFA *“Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19”* con la quale è stata sospeso l’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 cui 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. 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”*

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”*

Scheda informativa AIFA su eparine a basso peso molecolare nei pazienti adulti con COVID-19. 11.04.2020

Nota A.Li.Sa. n.9442 del 08.04.2020 *“Deliberazione A.Li.Sa. n.124 del 03.04.2020: Raccomandazione .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 informativa AIFA su azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. 08.04.2020

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



RACCOMANDAZIONE n.2

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON SOSPETTA INFEZIONE COVID-19

Pagina 7 di 9

Scheda informativa AIFA su idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. 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 *“Rimborsabilita' 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

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



RACCOMANDAZIONE n.2

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON SOSPETTA INFEZIONE COVID-19

Pagina 8 di 9

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.
Dott. 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.
Dott.ssa Elisabetta Borachia, Presidente Federfarma Liguria <i>per le attività di individuazione di modalità di erogazione delle terapie farmacologiche finalizzate a non determinare un incremento degli spostamenti ed evitare l'accesso agli ospedali:</i>	Federfarma Liguria

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



RACCOMANDAZIONE n.2

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON SOSPETTA INFEZIONE COVID-19

Pagina 9 di 9

REVISIONI

Rev.	Data Emissione	Pagine modificate	Tipo o Natura della modifica
01	15 aprile 2020	Pagina 2 di 6	Aggiornamento utilizzo EBPM sulle indicazioni AIFA del 11.04.2020
01	15 aprile 2020	Pagina 4 di 6	Aggiornamento utilizzo di azitromicina sulle indicazioni AIFA del 09.04.2020
01	15 aprile 2020	Pagina 4 di 6	Inserimento Bibliografia
02	06 maggio 2020	Pagine 2,4,5,6 e 7	Aggiornamento utilizzo di idrossiclorochina in base alle indicazioni AIFA del 29.04.2020 e <i>"Scheda azitromicina aggiornamento del 06.05.2020"</i> Modifica Bibliografia
03	02 luglio 2020	Pagine 2,3 5 e 6	Revisione sulla base della comunicazione AIFA del 26.05.2020 con cui è stata sospesa l'autorizzazione all'utilizzo di idrossiclorochina per il trattamento del COVID-19 al di fuori degli studi clinici e dell'aggiornamento della scheda "Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 Update del 29 maggio 2020"

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