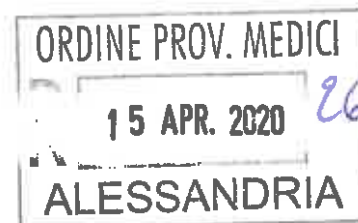




DIREZIONE SANITÀ E WELFARE



Protocollo n.

Torino,

Classificazione:

Ai Direttori Generali
delle Aziende Sanitarie Regionali

Alle Direzioni di Presidio
delle Aziende Sanitarie Regionali

Alle Direzioni di Distretto
delle Aziende Sanitarie Locali

Ai Servizi Farmaceutici
delle Aziende Sanitarie Regionali

Ai Presidenti degli Ordini Provinciali dei Medici

A Federfarma Piemonte

Ad Assofarm Piemonte

OGGETTO: idrossiclorochina per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19.

Con nota prot. n. 11828 del 07/04/2020 è stato trasmesso alle Aziende Sanitarie Regionali del Piemonte un aggiornamento terapeutico, in merito all'infezione da SARS-CoV2, stilato dalla componente clinica del Comitato Tecnico Scientifico dell'Unità di Crisi della Regione Piemonte, in relazione alle modalità di trattamento dei pazienti affetti da COVID-19.

Si allega un aggiornamento del modello semplificato del consenso informato (All. 1), unitamente alle schede informative pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA relative a medicinali utilizzati nell'ambito della terapia per COVID-19 ed in particolare: azitromicina (All. 2) e EBPM (Eparine a basso peso molecolare) (All. 3).

Partenza: AOO A1400A, N. Prot. 00012495 del 15/04/2020



Come noto la Determina AIFA n. DG 258 del 17 marzo 2020 (All. 4), pubblicata in GU n. 69 del 17 marzo 2020, ha previsto la rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale dei medicinali cloroquina, idrossicloroquina, lopinavir/ritonavir, danuravir/cobicistat, darunavir, ritonavir per il trattamento anche in regime domiciliare dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19), nel rispetto delle condizioni dell'allegato 1 alla Determina AIFA, in considerazione dell'emergenza sanitaria sul territorio italiano, per 3 mesi decorrenti dal 18.03.2020.

Nell'allegato 1 alla Determina AIFA si precisa, altresì, che tali farmaci devono essere impiegati per il trattamento e non in profilassi dei pazienti affetti da infezione SARS-CoV2 (COVID-19).

L'art. 2 della medesima Determina precisa, inoltre, che i medicinali dovranno essere dispensati dalle farmacie ospedaliere e che è fatto obbligo alla struttura prescrittrice di trasmettere tempestivamente all'area pre-autorizzazione dell'AIFA i dati relativi ai pazienti trattati.

Successivamente, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato in data 2 aprile 2020, sul proprio sito istituzionale, una scheda informativa (All. 5) con cui, a integrazione di quanto esposto all'art. 2 della citata Determina, ha comunicato che non è richiesta la prescrizione specialistica e che la modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali.

Ancora a tale comunicato ha fatto seguito, in data 9 aprile 2020, un'ulteriore precisazione dell'AIFA (All. 6), relativa alle indicazioni per gestire il rischio di carenza di idrossicloroquina, in cui tra l'altro l'Agenzia ha suggerito di differenziare le prescrizioni on-label da quelle relative al trattamento della malattia COVID-19 e di preferire una distribuzione maggiormente controllata delle quote di farmaco da destinare al trattamento dei pazienti COVID-19, fornendo altresì indicazioni in merito allo sconfezionamento dei medicinali.

Alla luce di quanto sopra espresso e considerato l'attuale perdurante stato emergenziale, si prevede che la dispensazione dei medicinali a base di idrossicloroquina per i pazienti COVID-19, secondo le modalità di impiego definite nell'allegato 1 della citata Determina AIFA n. DG 258 del 17 marzo 2020 e nella scheda informativa AIFA sopra menzionata (All. 5), avvenga nelle seguenti modalità:

Caso A) Distribuzione diretta

Attraverso il canale della distribuzione diretta effettuata tramite le farmacie ospedaliere delle ASR, prevedendosi anche la possibilità di consegna a domicilio del paziente attraverso supporto delle USCA (ove l'ASR ricorra ad esse) e della Croce Rossa, della Protezione Civile e delle associazioni di volontariato attive nelle singole Aziende.



Caso B) Distribuzione per conto

L'idrossiclorochina potrà essere dispensata da parte delle farmacie convenzionate aperte al pubblico che si sono rese disponibili (e che si ringraziano), durante questa fase emergenziale, a erogare in distribuzione per conto tale medicinale, senza corresponsione di onorario.

In entrambi i casi, poiché è necessario garantire la tracciabilità dei pazienti trattati con i farmaci sopra riportati, le USCA (Unità Speciali di Continuità Assistenziale), Istituite ai sensi dell'art 8, D.L. 9 marzo 2020 n. 14, e/o i MMG dovranno attivare una cartella dei pazienti trattati, con modalità organizzative concordate con la Farmacia ospedaliera, in ottemperanza a quanto previsto dall'art. 2 della determina AIFA DG n. 258 del 17 marzo 2020.

Il prescrittore (MMG/USCA), inoltre, è tenuto, all'atto della prescrizione ad indicare la dicitura "COVID-19", a prescrivere la quantità di unità posologiche ritenuta necessaria, indirizzando il paziente al canale distributivo appropriato.

Il dosaggio consigliato da AIFA in monoterapia è: 1° giorno 400 mg x 2/die, dal 2° giorno 200 mg x 2/die (la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo l'evoluzione clinica). Pertanto per un trattamento alle dosi massime consigliate (fino a 7 giorni) occorrono 16 compresse.

Al fine di evitare dispersione di prodotto le farmacie ospedaliere dovranno effettuare, nell'ambito delle organizzazioni locali, lo ~~sconfezionamento~~ delle scatole di idrossiclorochina sulla base di specifica prescrizione medica.

Analogo comportamento dovrà essere tenuto dalle farmacie convenzionate a seguito di prescrizione di idrossiclorochina per il trattamento COVID.

Le operazioni di sconfezionamento dovranno essere effettuate dal farmacista nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei medicinali della Farmacopea Ufficiale. Il blister (intero o tagliato) è introdotto in una busta o altro contenitore includendo una copia del foglio illustrativo del farmaco presente nella confezione originaria. L'etichetta, apposta sulla busta, deve contenere le seguenti informazioni: nome commerciale del prodotto originario e dosaggio, lotto del farmaco, data di scadenza, numero di compresse inserite.

L'obiettivo è di fornire all'assistito le informazioni necessarie per il corretto utilizzo del farmaco al pari della confezione originaria.

I trattamenti potranno essere iniziati anche a domicilio e, qualora le terapie siano iniziate in ospedale, esse potranno essere proseguite a domicilio o nelle strutture socio-assistenziali residenziali.



Trattandosi di un utilizzo off-label è necessario il consenso informato del paziente che deve risultare dalla cartella clinica. A tal fine si allega, per un utilizzo uniforme sul territorio regionale, specifico modello di consenso informato (All. 7), redatto dalla Conferenza delle Sperimentazioni della Regione Piemonte.

Si sottolinea che, come anche riportato nella nota di EMA del 1 aprile 2020 prot. n. 170590/2020 (All. 8) *"è molto importante che i pazienti e gli operatori sanitari ricorrano a cloroquina e idrossicloroquina solo per gli usi autorizzati o nell'ambito di studi clinici o di programmi nazionali di utilizzo..."*.

Infine, si rammenta che *"sia cloroquina che idrossicloroquina possono avere effetti indesiderati gravi, soprattutto a dosi elevate o in associazione ad altri farmaci. Pertanto, tali medicinali non devono essere utilizzati senza prescrizione medica e senza la supervisione di un medico."*

Si invitano, quindi, i prescrittori a garantire un utilizzo responsabile dei farmaci in oggetto e attenersi a quanto richiamato da AIFA nella nota informativa importante del 31 marzo 2020 (All. 9), anche in considerazione del fatto che la cloroquina e l'idrossicloroquina sono medicinali fondamentali per il trattamento di pazienti con patologie autoimmuni come artrite reumatoide e lupus eritematosus.

Restano ferme tutte le disposizioni precedentemente stabilite in materia di distribuzione dei farmaci, compreso da ultimo quanto indicato nella nota prot. n. 10061 del 24 marzo 2020 e precisamente: *"Al fine di ridurre gli accessi alle strutture ospedaliere, in analogia alle disposizioni nazionali e regionali sulla mobilità dei cittadini, si richiede, nel rispetto degli accordi vigenti, di privilegiare in tutto il territorio regionale il canale della DPC"*.

Nello specifico, si richiede alle ASL, nel periodo emergenziale COVID, al fine di ridurre gli spostamenti degli utenti e degli operatori, di attenersi alle disposizioni dei vigenti accordi con Federfarma ed Assofarm di cui alla DGR del 24 settembre 2019, n. 3-284 e quindi di limitare la distribuzione diretta ai casi ivi previsti di dimissione ospedaliera e di visita specialistica.

Cordiali saluti

Il Direttore Regionale

Fabio Almar

Allegati:

- All.1 Modello semplificato consenso informato – uso off label_compassionevole, aggiornamento 8/4/2020
- All. 2 COVID-19 Scheda informativa AIFA su azitromicina (09/04/2020)



- All. 3 COVID-19 Scheda Informativa AIFA su EBPM (Eparine a basso peso molecolare) (11/04/2020)
- All. 4 Determina AIFA n. DG 258 del 17 marzo 2020
- All. 5 COVID-19 Scheda Informativa AIFA su idrossiclorochina (02/04/2020)
- All. 6 COVID-19 – nuove indicazioni per gestire il rischio di carenza di idrossiclorochina (09/04/2020)
- All. 7 Modello consenso informato semplificato – idrossiclorochina
- All. 8 Comunicazione EMA sull'uso di clorochina e idrossiclorochina nel trattamento del COVID-19 (01/04/2019)
- All. 9 Informazioni di sicurezza sull'utilizzo di clorochina e idrossiclorochina nella terapia di pazienti affetti da COVID—19 (31/03/2020)

Carta Intestata della Struttura Ospedaliera

USO TERAPEUTICO /USO “FUORI INDICAZIONE”

DI MEDICINALI UTILIZZABILI PER PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19

INFORMATIVA E MODULO DI CONSENSO INFORMATO PER IL PAZIENTE (formato essenziale di emergenza)

Gentile Sig.ra/ Sig. (Nome del paziente) _____

La informo che Lei è affetta/o da COVID-19, una grave polmonite virale, causata dal nuovo coronavirus (SARS-Cov2), per la quale, attualmente in tutto il mondo, non esistono ancora medicine autorizzate all'immissione in commercio e quindi normalmente disponibili. Tuttavia, per trattare la Sua polmonite è possibile utilizzare alcuni farmaci già in commercio per altre indicazioni (Uso Fuori-Indicazione o “Off-label”) o nuovi farmaci antivirali in fase di sperimentazione clinica per il COVID-19 (Uso Terapeutico o “Compassionevole”). Questi farmaci sono stati selezionati in tutto il mondo da scienziati e medici esperti, mettendo insieme le attuali conoscenze parziali ed imperfette circa la possibile o probabile efficacia terapeutica di questi medicinali nella COVID-19 ed il loro profilo di tollerabilità/tossicità desunto da precedenti studi ed esperienze cliniche.

Inoltre, l'uso terapeutico e l'uso fuori indicazione dei medicinali che Le vengono proposti sono stati valutati ed accettati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dal Comitato Etico competente.

La/e terapia/e farmacologica/he che Le propongo, adottate dal nostro centro COVID, sono attuate secondo protocolli clinici concordati tra esperti ed approvati dal Comitato Etico competente. Questi protocolli considerano criteri di inclusione ed esclusione all'utilizzo del singolo medicinale o alla loro combinazione, nonché le controindicazioni, le avvertenze ed ogni fattore di rischio noto in relazione alla Sua condizione clinica attuale.

Prima di accettare la terapia, Lei può richiedere maggiori dettagli scientifici sui farmaci che Le vengono proposti.

Informazioni sul/i farmaco/i

Considerata la sua attuale condizione clinica dovuta alla polmonite virale COVID-19, Le propongo di utilizzare i seguenti medicinali (*contrassegnare quelli scelti e cancellare quelli non utilizzati*), secondo le modalità indicate:

Farmaci sintomatici con possibile azione antivirale			
Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Cloroquina	Cpr 250mg	1° giorno: 2cpr (500mg) bid dal 2° giorno: 1 cpr (250mg) bid
	Idrossicloroquina	Cpr 200mg	1° giorno: 2cpr (400mg) bid dal 2° giorno: 1 cpr (200mg) bid
	Tossicità: Allungamento QT (rischio aritmie cardiache), Ipoglicemia, Retinopatia Contrindicazioni: deficit G6PDH (favismo) Uso in gravidanza: possibile Allattamento: possibile		

Farmaci antivirali anti-HIV usati Fuori Indicazione			
Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Lopinavir/ritonavir	Cpr 200/50 mg	2 cpr/2 volte al giorno
		Sol. Orale	5 ml/2 volte al giorno
	Tossicità: rischio di tossicità gravi da interazione con altri farmaci metabolizzati dal Citocromo CYP3A Controindicazioni: Ipersensibilità, Insufficienza epatica severa. Uso in gravidanza: possibile Allattamento: si trova nel latte		
	Darunavir/cobicistat	Cpr 800/150mg	1 cpr/die
	Tossicità: rischio di tossicità gravi da interazione con altri farmaci metabolizzati dal Citocromo CYP3A Controindicazioni: Ipersensibilità, Insufficienza epatica severa. Uso in gravidanza: dati insufficienti-sconsigliato Allattamento: si trova nel latte		
	Darunavir	Cpr 800mg	1 cpr/die + Ritonavir cpr 100mg/die
	+ Ritonavir	100mg cpr	
	Darunavir	Sol orale 100mg/ml	8 ml (800mg)/die + Ritonavir 1 bustina/die
	+ Ritonavir	Bustine 100mg sosp. Orale	
	Tossicità: rischio di tossicità gravi da interazione con altri farmaci metabolizzati dal Citocromo CYP3A Controindicazioni: Ipersensibilità, Insufficienza epatica severa. Uso in gravidanza: dati insufficienti-sconsigliato Allattamento: si trova nel latte		

Farmaci antivirali sperimentali anti-SARS-Cov2 prescritti per Uso Terapeutico (compassionevole)			
Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Remdesivir	Soluzione per uso endovenoso.	1° giorno: 200mg inf. ev/die; dal 2° giorno: 100mg inf ev/die
	Tossicità: farmaco sperimentale senza un profilo definitivo della tossicità clinica. Sembra essere ben tollerato Controindicazioni: non definite Uso in gravidanza: dati insufficienti Allattamento: dati insufficienti		

Farmaci antireumatici usati Fuori Indicazione per limitare o ridurre la Sindrome Infiammatoria Acuta da rilascio di citochine, indotta dal coronavirus			
Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Tocilizumab	Soluzione per uso endovenoso 20mg/ml	8 mg/kg in fisiologica 100 mL in 2 h, ripetibile a 8-12 ore se non miglioramento, eventuale terza dose a 24-36 ore
	Tossicità: reazioni ipersensibilità, Infezioni gravi, Perforazioni intestinali, (diverticoli/IBD!) Controindicazioni: Non associare a lopinavir/ritonavir Uso in gravidanza: dati insufficienti- sconsigliato Allattamento: dati mancanti.		

Farmaci immunosoppressivi/antireumatici usati “Fuori Indicazione” per limitare o ridurre la Sindrome Infiammatoria Acuta da rilascio di citochine, indotta dal coronavirus

Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Tocilizumab	Sol per uso sottocutaneo fiale 162mg	2 fiale sottocute (324mg) seguite dopo almeno 12 ore da 1 fiala 162 mg
Tossicità: reazioni ipersensibilità, Infezioni gravi, Perforazioni intestinali, (diverticoli/IBD!) Controindicazioni: Non associare a lopinavir/ritonavir Uso in gravidanza: dati insufficienti- sconsigliato Allattamento: dati mancanti.			
	Sarilumab	200mg sol iniettabile sc	200mg sc (ripetere eventualmente dopo 72 h)
Tossicità: reazioni ipersensibilità, Infezioni gravi, perforazioni intestinali, (diverticoli/IBD!), neutropenia, piastrinopenia, epatotossicità. Controindicazioni: Non associare a lopinavir/ritonavir Uso in gravidanza: dati insufficienti- sconsigliato Allattamento: dati mancanti.			
	Siltuximab	400mg polvere x sol iniettabile ev	11 mg/kg infusione ev (eventualmente ripetibile)
Tossicità: reazioni ipersensibilità, infezioni gravi, neutropenia, piastrinopenia, epatotossicità, perforazione intestinale Controindicazioni: Non associare a lopinavir/ritonavir Uso in gravidanza: dati mancanti Allattamento: dati mancanti.			
	Eculizumab	300mg (10mg/ml) x sol iniettabile ev	900mg infusione ev Associare antibiotico anti <i>Neisseria meningitidis</i>
Tossicità: reazioni ipersensibilità, infezioni gravi, rischio di meningite. Controindicazioni: Non utilizzare in pazienti non vaccinati per il meningococco Uso in gravidanza: dati insufficienti Allattamento: dati insufficienti.			
	Anakinra	100mg sol iniet sc	100mg x 4 sc/die. Durata 14 giorni
Tossicità: reazioni ipersensibilità, possibili da interazioni con altri farmaci. Infezioni, sepsi. Controindicazioni: Non usare nei pazienti neutropenici Uso in gravidanza: dati insufficienti- sconsigliato Allattamento: dati mancanti.			

Altri farmaci immunosoppressivi usati “Fuori Indicazione” per limitare o ridurre la Sindrome Infiammatoria Acuta da rilascio di citochine, indotta dal coronavirus

Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Baricitinib	Compresse 2mg Compresse 4mg	1 cpr 4 mg per 6 gg e poi 1 cpr 2 mg per altri 6 gg
Tossicità: Trombosi, infezioni, pancitopenia. Controindicazioni: possibili interazioni con altri farmaci metabolizzati da CYP3A4 Uso in gravidanza: possibile tossicità Allattamento: dati insufficienti			

Altri farmaci immunosoppressivi usati “Fuori Indicazione” per limitare o ridurre la Sindrome Infiammatoria Acuta da rilascio di citochine, indotta dal coronavirus			
Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d’uso
	Ruxolitinib	Compresse 5mg	1 cpr 5mg due volte al giorno x 7gg (max 28gg)
	Tossicità: Pancitopenia, epatotossicità, Controindicazioni: possibili interazioni con altri farmaci metabolizzati da CYP3A4. Non associare con Aspirina >150mg Uso in gravidanza: dati insufficienti Allattamento: dati insufficienti		
	Imatinib	Compresse 100mg	300mg (3cpr) una volta al giorno x 14gg (max 28gg)
	Tossicità: Pancitopenia, epatotossicità, edemi Controindicazioni: possibili interazioni con altri farmaci metabolizzati da CYP3A4. Uso in gravidanza: dati insufficienti Allattamento: dati insufficienti		

Valutazione proporzionale dei rischi e dei benefici

La terapia che Le viene proposta dovrebbe avere un rapporto beneficio/rischio favorevole per il Suo attuale stato di malattia. Tuttavia, non si può escludere la possibilità di insorgenza di effetti avversi al farmaco, collaterali o tossici, anche gravi e non ancora conosciuti.

In ogni caso, è opinione condivisa che il rischio di effetti avversi al/i farmaco/i che Le propongo sia accettabile in confronto con il grave rischio del suo stato di polmonite da COVID-19.

Rischi per stato di gravidanza

Il rischio dei farmaci per il COVID-19 per la donna gravida e per il suo feto è solo parzialmente noto. In ogni caso, se lei è una donna incinta deve comunicarlo ed avvisare subito il medico curante, che provvederà a valutazioni cliniche sui rischi aggiuntivi legati al Suo stato.

In ogni caso la scelta del/i farmaco/i che Le viene proposto per trattare la Sua polmonite da COVID-19 tiene conto dei possibili effetti tossici sulla donna gravida, sull’embrione, sul feto e sull’eventuale allattamento.

Libertà del consenso

La partecipazione a questo programma terapeutico è totalmente volontaria. Potrà decidere di non aderire, tenendo presente che non esistono alternative terapeutiche efficaci di cura per il COVID-19.

DICHIARAZIONE DI CONSENSO E FIRMA DEL PAZIENTE

Avendo ricevuto le informazioni contenute in questo documento

ACCONSENTO

NON ACCONSENTO

Data

Firma leggibile del paziente

Firma del medico curante:

Criteri per il consenso informato in condizioni di emergenza/urgenza
(art. 35, Reg. (UE) n. 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche; art. 1, comma 7, legge 219/2017)

Si possono presentare i seguenti casi:

- 1) **Paziente cosciente e in grado di firmare** il consenso informato: si procede come di norma.
 - 2) **Paziente cosciente, ma non in grado di firmare** (perché intubato):
 - ✓ i clinici procedono con l'informativa;
 - ✓ acquisiscono il consenso in forma orale (basta anche un cenno del capo), possibilmente in presenza di almeno un testimone, e riportano il tutto sul modulo e in cartella clinica (cfr. art. 1, comma 4, legge 219/2017);
 - ✓ su consenso del paziente, avvisano telefonicamente i familiari.
 - 3) **Paziente Incosciente** (es. intubato e sedato,) con **rappresentante legale**
I clinici telefonano ai familiari per sapere se il paziente ha un tutore/amm. di sostegno (ciò vale particolarmente per le persone anziane, affette da comorbidità): in tal caso è il rappr. Legale che dà il consenso anche telefonico (si annota sul modulo giorno e ora, eventuale testimone);
 - 4) **Paziente Incosciente e senza rappresentante legale**
I clinici procedono con il trattamento terapeutico **senza aver ottenuto il consenso informato**, prestando particolare attenzione ai seguenti fattori:
 - a) vi sono motivi scientifici per ritenere che il trattamento (off-label, uso compassionevole, sperimentale) arrechi un **beneficio diretto clinicamente rilevante**;
 - b) il clinico non è a conoscenza di eventuali obiezioni fatte in precedenza dal paziente;
 - c) **al risveglio**, il paziente va informato dei trattamenti effettuati:
 - se perdura la terapia, viene acquisito il suo consenso informato sia alla terapia, sia al trattamento dati personali;
 - se la terapia è stata interrotta, si richiede il consenso al solo trattamento dei dati.
-



Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

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

Inquadramento

Azitromicina (comprese da 500mg o polvere per sospensione orale alla concentrazione di 200 mg/5ml) è un antibiotico della famiglia dei macrolidi, autorizzato per il trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, infezioni odontostomatologiche, infezioni della cute e dei tessuti molli, uretriti non gonococciche, ulcere molli.

Il dosaggio indicato è 500 mg al giorno per 3 giorni consecutivi.

Perché alcune fonti indicano il farmaco come utile nella cura di COVID-19?

Razionale

La proprietà antibatterica dei macrolidi deriva dalla loro interazione con il ribosoma batterico e la conseguente inibizione della sintesi proteica.

Esistono prove che i macrolidi esercitano effetti benefici nei pazienti con malattie polmonari infiammatorie oltre alla loro capacità di inibire la replicazione dei batteri patogeni.

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che i macrolidi mitigano l'infiammazione e modulano il sistema immunitario; in particolare essi si sono mostrati in grado di causare la *downregulation* delle molecole di adesione della superficie cellulare, ridurre la produzione di citochine proinfiammatorie, stimolare la fagocitosi da parte dei macrofagi alveolari e inibire l'attivazione e la mobilitazione dei neutrofili. Il meccanismo con cui i macrolidi esercitano questi effetti antinfiammatori e immunomodulatori non è ben noto.

Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?

Studi clinici

Un'analisi retrospettiva su 408 pazienti con batteriemia da pneumococco identificati nel corso di 10 anni a partire dall'isolamento microbiologico ha evidenziato una riduzione della mortalità ospedaliera nei pazienti in cui ad un beta lattamico è stato associato un macrolide (non sono note via di somministrazione, dosaggio e durata del trattamento) rispetto ai trattati senza macrolide. Gli autori evidenziano i numerosi limiti metodologici del confronto e concludono sulla necessità di uno studio prospettico. Nessuna conclusione può essere tratta rispetto al motivo di questa differenza; la possibilità che esista un effetto che va al di là di quello antibatterico è una delle tante ipotesi perseguibili.

In un RCT versus placebo, la claritromicina somministrata per via endovenosa per 3 giorni, in aggiunta alla restante terapia antibiotica, in 200 pazienti con polmonite e sepsi associata al ventilatore meccanico ha ridotto il tempo di ventilazione meccanica, ma non ha avuto alcun impatto sulla mortalità.

Un'analisi post hoc dei dati di uno RCT (LARMA trial) su 235 pazienti in ARDs con *Acute Lung Injury* (ALI) ha permesso di osservare che i 47 pazienti che avevano assunto un macrolide (non è noto per quale via, a quale dose e per quanto tempo) presentavano una riduzione della mortalità a 3 mesi rispetto a coloro che assumevano altri antibiotici.

	Anche in questo caso si tratta di dati preliminari associati ad un elevato numero di confondenti che non consentono di trarre alcuna conclusione. I macrolidi, a causa di possibili effetti antinfiammatori e forse antivirali, sono stati studiati in pazienti con gravi infezioni respiratorie virali (RVI), ma con risultati incoerenti. In un RCT in aperto di pazienti ospedalizzati con influenza (n=107), la terapia di associazione precoce con claritromicina, naprossene e oseltamivir è stata associata alla riduzione della mortalità e della durata del ricovero in ospedale rispetto alla monoterapia con oseltamivir. D'altra parte, in uno studio osservazionale multicentrico (n=733), i macrolidi non sono stati associati a una migliore sopravvivenza in pazienti in condizioni critiche con influenza A (H1N1) pdm09. In un RCT, in cui 50 pazienti adulti ricoverati in ospedale per una infezione da virus influenzale sono stati randomizzati a ricevere oseltamivir e azitromicina o solo oseltamivir, entrambi per 5 giorni, le citochine pro-infiammatorie sono diminuite più rapidamente nel gruppo oseltamivir-azitromicina, ma senza alcuna differenza fra i due gruppi nella clearance virale. In uno studio osservazionale retrospettivo condotto in Arabia Saudita su 349 pazienti con MERS non si è osservata alcuna differenza in termini di mortalità a 90 giorni e di clearance virale fra coloro che hanno assunto macrolidi durante il ricovero rispetto a coloro che non li hanno assunti. Anche in questo caso i dati sono da considerare preliminari per i limiti metodologici del tipo di studio. Per quanto riguarda la COVID-19, l'unica evidenza attualmente disponibile riguarda i risultati preliminari di un recentissimo studio, condotto in Francia su pazienti ricoverati affetti da COVID-19 asintomatici, sintomatici con disturbi a carico delle alte vie respiratorie o sintomatici con disturbi alle basse vie respiratorie con caratteristiche non meglio precisate. Si tratta di uno studio a braccio singolo in cui a 20 pazienti è stata somministrata idrossiclorochina in confronto a una coorte controllo costituita da 16 pazienti che non assumevano il farmaco. In alcuni pazienti del gruppo che ha assunto idrossiclorochina, a giudizio clinico, è stata aggiunta azitromicina (6/20 pazienti) per la prevenzione delle sovrainfezioni batteriche. In tale analisi preliminare, gli autori hanno osservato una percentuale più elevata di clearance virale (esito primario dello studio) nei pazienti che avevano assunto azitromicina e idrossiclorochina rispetto a quelli trattati con la sola idrossiclorochina. La forza e l'attendibilità del dato tuttavia vengono messe in discussione da importanti criticità metodologiche: studio non randomizzato, bassa numerosità campionaria complessiva (n=36), numero estremamente piccolo dei soggetti esposti ad azitromicina (n=6), numero relativamente elevato - 6/26 - di persi al follow-up). Infine, un recentissimo report relativo ad un piccolo studio francese, ha mostrato che su 11 pazienti con COVID-19 ricoverati consecutivamente e trattati con idrossiclorochina più azitromicina secondo lo stesso schema posologico usato da Gautret et al., uno è deceduto, 2 sono stati trasferiti in terapia intensiva, in uno il trattamento è stato interrotto per l'allungamento dell'intervallo QT. Dei 10 pazienti sopravvissuti, 8 erano ancora positivi per SARS-CoV2 5-6 giorni dopo l'inizio del trattamento. A fronte delle suddette incertezze in termini di beneficio, si ritiene utile sottolineare il rischio potenziale del prolungamento dell'intervallo QT indotto dall'associazione dei due farmaci (in particolare in presenza di fattori di rischio noti).
Per quali pazienti è eventualmente raccomandabile?	Linee di indirizzo per l'uso terapeutico La mancanza di un solido razionale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti COVID-19 non consente di raccomandare l'utilizzo dell'azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci con particolare riferimento all'idrossiclorochina, al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche.

	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.
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse e interazioni farmacologiche?	Avvertenze e principali interazioni (da scheda tecnica): Le principali avvertenze riportate in scheda tecnica riguardano: - Insufficienza epatica grave - Prolungamento dell'intervallo QT In particolare, nel valutare i rischi-benefici di azitromicina si dovrà tenere in considerazione il rischio del prolungamento dell'intervallo QT, in pazienti: ■ con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT; ■ in trattamento con altri principi attivi che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici della classe IA (chinidina e procainamide) e della classe III (amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacina, levofloxacina e cloroquina e idrossicloroquina. ■ con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia; ■ con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca. La Società Italiana di Cardiologia ha prodotto un algoritmo rispetto alle interazioni dei farmaci per COVID-19 e intervallo QT: https://www.sicardiologia.it/public/SIC-Covid-e-QT.pdf Le principali interazioni con i farmaci utilizzati per COVID-19 (dal Liverpool Drug Interaction group) sono: https://www.covid19-druginteractions.org/ ■ Atazanavir (potenziale effetto su tratto Q/T) ■ Lopinavir/Ritonavir (potenziale effetto su tratto Q/T) ■ Cloroquina (potenziale effetto su tratto Q/T) ■ Idrossicloroquina (potenziale effetto su tratto Q/T)
Studi in corso in Italia	Si rimanda all'apposita sezione sul sito AIFA: https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19
Bibliografia	Azitromicina scheda tecnica: https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco P. Zarogoulidis, et al. Macrolides: from In vitro anti-inflammatory and Immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. European Journal of Clinical Pharmacology 2012; 68: 479–03. Lin SJ et Al. Azithromycin modulates immune response of human monocyte-derived dendritic cells and CD4+ T cells. Int Immunopharmacol. 2016;40:318-326 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576916303861?via=ihub Martinez JA et Al. Addition of a Macrolide to a β-Lactam-Based Empirical Antibiotic Regimen Is Associated with Lower In-Hospital Mortality for Patients with Bacteremic Pneumococcal Pneumonia Clinical Infectious Diseases 2003; 36 (4) 389–395, https://academic.oup.com/cid/article/36/4/389/437900 Evangelos J et Al. Effect of Clarithromycin in Patients with Sepsis and Ventilator-Associated Pneumonia. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:1157–64 https://academic.oup.com/cid/article/46/8/1157/360285 Walkey AJ, Wiener R S corresponding author and Renda S., Macrolide Antibiotics and Survival in Patients With Acute Lung Injury: CHEST 2012; 141(5):1153–1159 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342785/ Hung IFN, et al Efficacy of clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination in the treatment of patients hospitalized for Influenza A(H3N2) infection: an open-label randomized, controlled, phase IIb/III trial. Chest 151:1069–1080 https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)62393-0/fulltext Martin-Loeches I, et al (2013) Macrolide-based regimens in absence of bacterial co-infection in critically ill H1N1 patients with primary viral pneumonia. Intensive Care Med: 2013; 39:693–702 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094901/

Lee N, et Al. Anti-Inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with Influenza: a randomized controlled trial. *Antiviral Res.* 2017; 144: 48–56.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354217301419?via%3Dihub>

Arabi YM, et Al. Saudi Critical Care Trials group. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis.* 2019 Apr; 81:184–190. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(19\)30052-9/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(19)30052-9/fulltext)

Gautret P et Al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial *Journal Pre-proof To appear in: International Journal of Antimicrobial Agents* 2020 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>

Molina JM et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Pre-proof To appear in: Medecine et Maladies Infectieuses* 2020

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub>

Eparine a basso peso molecolare nei pazienti adulti con COVID-19

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

Inquadramento

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono glicosaminoglicani ottenuti per frazionamento dell'eparina. Sono utilizzate nella profilassi del tromboembolismo venoso post chirurgico e del tromboembolismo venoso in pazienti NON chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso. Sono inoltre utilizzate nel trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare e della sindrome coronarica acuta.

Solo enoxaparina ha l'indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso dei pazienti non chirurgici; la dose raccomandata in RCP è di 40 mg (4.000 U) al giorno sc per almeno 6-14 giorni.

Perché alcune fonti indicano il farmaco come utile nella cura di COVID19?

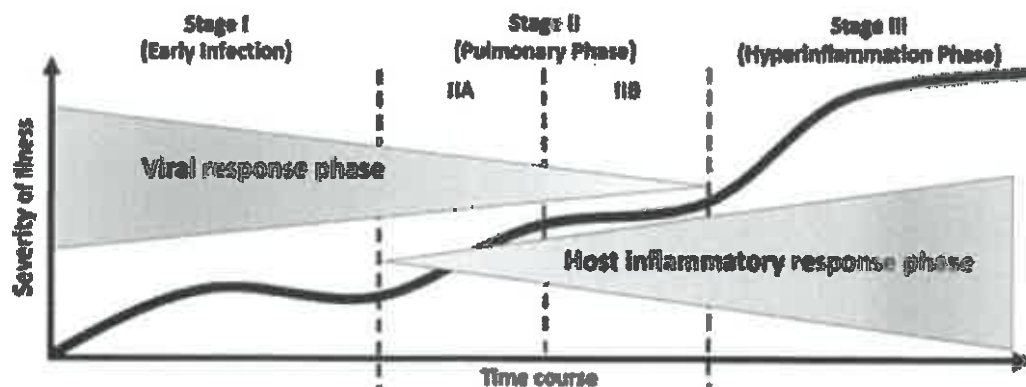
Razionale

Il decorso clinico del COVID-19 sta sempre più nettamente delineando l'esistenza di 3 distinte fasi cliniche della malattia:

1. una fase iniziale durante la quale il virus si replica all'interno delle cellule dell'ospite. Tale fase si caratterizza clinicamente per la presenza di malessere generale, febbre e tosse secca. I casi in cui si riesce a bloccare l'infezione in questo stadio hanno un decorso assolutamente benigno.
2. La malattia può poi evolvere verso una seconda fase caratterizzata da alterazioni morfo-funzionali a livello polmonare causate sia dagli effetti diretti del virus sia dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale molto spesso bilaterale associata, ad una sintomatologia respiratoria che nella fase precoce è stabile e senza ipossitemia, ma che può successivamente sfociare verso una progressiva instabilità clinica.
3. Tale scenario, in un numero limitato di persone, può evolvere verso un quadro clinico ingravescente dominato dalla tempesta citochinica e dal conseguente stato iperinflammatorio che determina conseguenze locali e sistemiche e rappresenta un fattore prognostico negativo producendo, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e talvolta permanenti (fibrosi polmonare). Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico portano ad una ARD grave e in alcuni casi alla CID. In tale fase si è osservata un'alterazione progressiva di alcuni parametri infiammatori quali PCR, ferritina, e citochine pro-infiammatorie (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNFα) e coagulativi quali aumentati livelli dei frammenti di degradazione della fibrina come il D-dimero, consumo di fattori della coagulazione, trombocitopenia, ecc. Tale quadro, sia sul piano clinico che dal punto di vista ematochimico è simile a quello della linfocitopenia emofagocitica (quadro clinico raro spesso scatenato da una infezione virale).

Mentre le scelte terapeutiche della prima fase e della seconda fase iniziale (IIA) dovrebbero mirare al contenimento della crescita virale, nella seconda fase avanzata (IIB) e nella terza fase della malattia l'obiettivo dovrebbe essere il contenimento dell'iperinfiammazione e delle sue conseguenze utilizzando farmaci biologici che bloccano la cascata citochinica e verosimilmente anche il cortisone, le EBPM o le eparine non frazionate a dosi terapeutiche

sfruttando le loro proprietà anticoagulanti e non solo. È stato dimostrato che scelte terapeutiche tempestive possono migliorare l'esito clinico.



Tratto da Hasan K. et Al. Apparirà in: Journal of Heart and Lung Transplantation. Si veda la bibliografia.

In tale complesso quadro le EBPM si collocano:

- 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 dosi profilattici allo scopo di prevenire il tromboembolismo venoso.
- nella fase più avanzata, in pazienti ricoverati per contenere i fenomeni trombotici a partenza dal circolo polmonare come conseguenza dell'iperinfiammazione. In tale caso le EBPM dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche.

Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?

Studi clinici

Un'analisi retrospettiva su 415 casi consecutivi di polmonite grave in corso di COVID-19 (erano definiti gravi i pazienti con almeno una delle seguenti caratteristiche: FR ≥ 30 respiri/min; SpO₂ $\leq 93\%$ a riposo; PaO₂/FIO₂ ≤ 300 mmHg) ricoverati nell'ospedale di Wuhan suggerisce che nei pazienti in cui si dimostra l'attivazione della coagulazione, la somministrazione di eparina (non frazionata o EBPM) per almeno 7 giorni potrebbe determinare un vantaggio in termini di sopravvivenza. L'effetto terapeutico positivo 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 trattati con eparina con valori di D-dimero nella norma è stato osservato un maggior numero di eventi avversi emorragici.

Questo studio presenta una serie importante di limiti (è retrospettivo, presenta bias di selezione rispetto alle terapie associate ecc.), ma rappresenta l'unico elemento conoscitivo ad oggi disponibile.

Per quali pazienti è eventualmente raccomandabile?

Indirizzo terapeutico

L'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali LG e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità.

L'enoxaparina è indicata per tale uso clinico alla dose di 40mg/die (4.000UI).

L'uso delle EBPM nei casi gravi di COVID-19 (definiti nello studio per la presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: FR ≥ 30 respiri/min; SpO₂ $\leq 93\%$ a riposo; PaO₂/FIO₂ ≤ 300 mmHg) può essere considerato nei pazienti che presentano livelli di D-dimero molto superiori alla norma (4-6 volte) e/o un punteggio dello score SIC ≥ 4 .

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

È importante inoltre considerare che lo studio retrospettivo sopra descritto indica che nei pazienti che non mostrano pari livelli di attivazione della coagulazione, la somministrazione di eparina non apporta benefici, ma potrebbe anche indurre un peggioramento. L'effetto

	negativo è particolarmente evidente nei pazienti che mostrano livelli di D-dimero nei limiti della norma. Poiché l'uso terapeutico delle EBPM sta entrando nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete e con importanti incertezze anche in merito alla sicurezza, si sottolinea l'urgente necessità di studi randomizzati che ne valutino efficacia clinica e sicurezza.
A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?	Dosaggio consigliato Nelle fasi più avanzate della malattia il dosaggio di enoxaparina utilizzato in Cina è stato di 40-60 mg al giorno, ma considerata la maggior sensibilità riscontrata nella popolazione asiatica, nei pazienti Europei la dose potrebbe avvicinarsi a quelle utilizzate a scopo terapeutico (80-100 mg al giorno corrispondenti a 8.000-10.000 UI/die), ma questa assunzione non è stata verificata in studi clinici.
Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID 19?	Modalità di prescrizione Le EBPM non sono soggette a limitazioni della prescrizione negli usi autorizzati.
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	Avvertenze (da scheda tecnica) Tra gli eventi avversi comuni a tutte le EBPM: emorragia, trombocitopenia, trombocitosi, reazione allergica, cefalea, aumento degli enzimi epatici, orticaria, prurito, eritema, ematomi, dolore o altre reazioni nel sito di iniezione. Per una disamina completa si rimanda alle rispettive schede tecniche.
Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?	Principali interazioni (da Liverpool drug Interaction group): • non sono descritte significative interazioni con farmaci utilizzati in sperimentazione nella CoViD-19. • non è raccomandato l'uso concomitante di altri farmaci anticoagulanti ed è raccomandata cautela nell'uso di farmaci antiaggreganti. Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/
Studi in corso in Italia	Si veda apposita sezione nel sito di AIFA https://www.alfa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf
Bibliografia	Enoxaparina RCP: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/alfa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_029111_RCP.pdf&retrv=0&sys=m0b1l3 Hasan K et Al. COVID-19 Illness In Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal Journal Pre-proof o appear In: Journal of Heart and Lung Transplantation https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/pdf McGonagle D et AL. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome Autoimmunity Reviews Available online 3 April 2020, 102537 In Press, Journal Pre-proof https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997220300926 Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Iba T, et Al. BMJ Open 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-01704 New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623518/pdf/bmjopen-2017-017046.pdf https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14768 Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. J Thromb Haemost. 2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817. Liverpool drug Interaction group – Interaction with experimental COVID-19 Therapies

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 17 marzo 2020

Rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale dei medicinali cloroquina, idrossicloroquina, lopinavir/ritonavir, danuravir/cobicistat, darunavir, ritonavir per il trattamento anche in regime domiciliare dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19). (Determina n. DG 258). (20A01706)

(GU n.69 del 17-3-2020)

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito con modificazioni dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Vista la legge 23 dicembre 1978, n. 833, istitutiva del Servizio sanitario nazionale;

Visto il decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito con modificazioni dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, che reca «Interventi urgenti in materia di spesa sanitaria»;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 12 gennaio 2017, recante «Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'art. 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502»;

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, 20 settembre 2004, n. 245, e successive modificazioni, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento AIFA, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge n. 269 del 2003, citato, come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'AIFA, adottato dal Consiglio di amministrazione con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Visto il decreto del Ministro della salute 20 settembre 2018 che ha ricostituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Vista la delibera del Consiglio dei ministri del 31 gennaio 2020, con la quale è stato dichiarato, per sei mesi, lo stato di emergenza sul territorio nazionale relativo al rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili;

Visto il decreto legge 23 febbraio 2020 n. 6, recante «Misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19» e, in particolare, l'art. 3;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 23 febbraio 2020, recante «Disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 45 del 23 febbraio 2020;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 25 febbraio 2020, recante «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 47 del 25 febbraio 2020;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 1° marzo 2020, recante «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 52 del 1° marzo 2020;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 4 marzo

2020, recante «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 55 del 4 marzo 2020;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 8 marzo 2020, recante «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 59 dell'8 marzo 2020;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 9 marzo 2020, recante «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale» pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 62 del 9 marzo 2020;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 11 marzo 2020, recante «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale» pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 64 dell'11 marzo 2020;

Vista la dichiarazione dello stato di pandemia dichiarato dall'Organizzazione mondiale della sanità' in data 11 marzo 2020;

Vista la determina direttoriale n. 256 dell'11 marzo 2020 di costituzione dell'Unità di crisi per il contrasto e il contenimento della diffusione del virus da Covid-19 presso questa Agenzia, al fine di adottare le misure di gestione della predetta emergenza, coerentemente con i compiti e le funzioni istituzionali di cui al citato art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269;

Considerati l'evolversi della situazione epidemiologica, il carattere particolarmente diffusivo dell'epidemia e l'incremento dei casi sul territorio nazionale;

Considerata la mancanza di farmaci autorizzati per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV2 (COVID-19) sia in Italia sia nel resto del mondo nonché la non applicabilità della legge 23 dicembre 1996, n. 648 di conversione del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la ridetermina del tetto di spesa per l'anno 1996, per mancanza dei requisiti dalla stessa richiesta;

Tenuto conto della decisione assunta dalla Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA (CTS) nelle riunioni dell'11, 12, 13 marzo 2020 - estralcio verbale n. 20: «La CTS esprime parere favorevole alla concessione dei farmaci Cloroquina e idrossicloroquina - Lopinavir/ritonavir, da soli o in combinazione (nei due casi si dovranno prevedere dosaggi diversi di idrossicloroquina) a carico del SSN per il trattamento anche in regime domiciliare. In subordine alla combinazione Lopinavir/ritonavir potrà essere concessa anche la combinazione darunavir/cobicistat o darunavir/ritonavir»;

Ritenuto necessario e urgente, pertanto, consentire la prescrizione, anche in regime domiciliare, dei medicinali cloroquina, idrossicloroquina, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, darunavir/ritonavir, a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per i soggetti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19) unicamente in considerazione dell'emergenza sanitaria sul territorio italiano legata alla pandemia COVID-19, per tre mesi;

Ritenuto, inoltre, necessario disporre tempestivamente dei dati relativi alla somministrazione dei medicinali in oggetto, affinché sia garantita la pronta valutazione delle iniziative più opportune a fronteggiare lo stato di pandemia;

Determina:

Art. 1

I medicinali a base di cloroquina, idrossicloroquina, lopinavir/ritonavir, danuravir/cobicistat, darunavir, ritonavir sono a totale carico del Servizio sanitario nazionale per il trattamento dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19), nel rispetto delle condizioni per esso indicate nell'allegato 1 che fa parte integrante della presente determina.

Art. 2

1. I medicinali di cui all'art. 1 dovranno essere dispensati dalle farmacie ospedaliere.

2. E' fatto obbligo alla struttura prescrittrice di trasmettere tempestivamente all'area pre-autorizzazione dell'AIFA i dati relativi ai pazienti trattati con i medicinali di cui all'art. 1 secondo le modalità indicate nell'apposita sezione del sito istituzionale dell'AIFA «Emergenza COVID-19», al seguente indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19>.

Art. 3

La presente determina ha una validita' di tre mesi a decorrere dall'entrata in vigore della stessa.

Art. 4

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 17 marzo 2020

Il direttore generale: Magrini

Allegato 1

Medicinali: cloroquina, idrossicloroquina, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, darunavir, ritonavir

Indicazione terapeutica: trattamento dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19).

L'impiego di tali farmaci e' riferito al trattamento e non alla profilassi per il COVID-19.

Dosaggio per ciascun medicinale

Cloroquina bifosfato cpr: 500 mg 2 volte die.

Idrossicloroquina solfato cpr: 200 mg per 2 volte die (se associata ad antivirale).

Idrossicloroquina solfato cpr: 400 mg 2 volte die il 1° giorno; dal 2° giorno 200 mg per 2 volte die (se somministrata in monoterapia)

Lopinavir/Ritonavir cpr: 400 mg lopinavir/100 mg ritonavir per 2 volte die.

Lopinavir/ritonavir soluzione orale (80 mg + 20 mg/ml): 5 ml per 2 volte die.

Darunavir/Cobicistat cpr: 800 mg darunavir/150 mg cobicistat per 1 volta die.

Darunavir cpr: 800 mg per 1 volta die + Ritonavir cpr: 100 mg 1 volta die.

Darunavir sospensione orale (100 mg/ml) 8 ml per 1 volta die + ritonavir soluzione orale (80 mg/ml) 1,2 ml per 1 volta die.

Schema terapeutico

Lopinavir/Ritonavir + Idrossicloroquina (o cloroquina)

o

Darunavir/Cobicistat + Idrossicloroquina (o cloroquina)

o

Darunavir + Ritonavir+ Idrossicloroquina (o cloroquina)

o

Lopinavir/Ritonavir

o

Darunavir/Cobicistat

o

Darunavir + Ritonavir

o

Idrossicloroquina (o Cloroquina)

Durata del trattamento: da stabilire a seconda dell'evoluzione clinica

Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

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

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

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

	In questa fase di emergenza, considerate le premesse sopradescritte, l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina può essere considerato sia nei pazienti COVID-19 di minore gravità gestiti a domicilio sia nei pazienti ospedalizzati. Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando: - le patologie associate. Si dovrà prestare particolare cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari, (sindrome del QT lungo, aritmie maggiori, insufficienza epatica o renale, disturbi elettrolitici). - le associazioni farmacologiche. In particolare l'associazione a farmaci che aumentano il QT. - l'anamnesi di favismo (deficit di G6PD) o comunque elementi anamnestici sospetti per tale deficit congenito. Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di idrossiclorochina con lopinavir/ritonavir né l'eventuale aggiunta di azitromicina. Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso la si associ a farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità, in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione. Non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia. Poiché l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina sta entrando nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete, è urgente uno studio randomizzato che ne valuti l'efficacia clinica. Linee di indirizzo per l'uso profilattico Al momento l'uso profilattico è basato esclusivamente su osservazioni <i>in vitro</i>, per cui non esistono indicazioni neppure in merito alle dosi da utilizzare. L'uso profilattico deve essere quindi considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici.
A quali dosaggi e in quali forme prescriberla e per quanto tempo?	Dosaggio consigliato Se in monoterapia: 1° giorno somministrare idrossiclorochina 400 mg x 2/die dal 2° giorno 200 mg x 2 /die Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/alfa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footor_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
Chi può prescrivere il farmaco in emergenza COVID-19?	Modalità di prescrizione Non è richiesta la prescrizione specialistica. Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. L'acquisizione del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica. La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali.
Quali sono i maggiori rischi	Avvertenze (da scheda tecnica): Prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia

in termini di reazioni avverse?	(<50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette. Ipoglicemia anche in assenza di terapia ipoglicemizzante (avvisare i pazienti di tale rischio) Insufficienza epatica o renale Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi. Per quanto riguarda l'uso in gravidanza, la scheda tecnica conclude lasciando al clinico il bilancio fra i benefici e i rischi, pur riportando che i dati disponibili derivanti dall'ampio impiego nel trattamento di malattie autoimmuni, non mostrano un aumento del rischio di malformazioni congenite. Per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020
Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?	Principali Interazioni (da scheda tecnica) con: - digossina (aumenta le concentrazioni plasmatiche) - ipoglicemizzanti (diminuisce la glicemia) - farmaci che prolungano il QT (in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antifettivi) - antiepilettici - ciclosporina Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/ per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020
Studi in corso in Italia	Si veda apposita sezione nel sito di AIFA https://www.alfa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf
Bibliografia	Idrossiclorochina (Plaquenil®) scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/alfa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1j3 SIF: Scheda Informativa Cloroquina/Idrossiclorochina per prevenzione o trattamento di COVID-19 25 marzo 2020 https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda_informativa_Cloroquina-Idrossiclorochina.pdf Wang M, et al Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0 Xueting Yao et al: In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/cia237/5801998 Gao J et al: letter: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies BioScience Trends. 2020; 14(1):72-73. https://www.istage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/pdf-char/en Cortegglani A et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907?via=ihub (article in press) [accesso 20 marzo 2020] J Antonio Avila-Zubieta et al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 1998;57:582-587. https://www.researchgate.net/publication/13394691_Long_term_effectiveness_of_antimalarial_drugs_in_rheumatic_diseases Samya Mohammad Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients Arthritis Care & Research 2018; 70. 481-485 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23296



Agenzia Italiana del Farmaco

[Home](#) > [Emergenza COVID-19](#) > COVID-19: nuove indicazioni AIFA per gestire il rischio di carenza di idrossiclorochina

COVID-19: nuove indicazioni AIFA per gestire il rischio di carenza di idrossiclorochina

[Link correlati](#)

**Farmaci utilizzabili
per il trattamento
della malattia
COVID19 >**



Il 3 aprile scorso l'Azienda Sanofi S.p.A. ha notificato all'AIFA il rischio di carenza per il farmaco Plaquenil, a base di idrossiclorochina. Contemporaneamente, un'associazione di pazienti reumatici ha manifestato la propria preoccupazione rispetto al rischio della mancata disponibilità di quantità di farmaco sufficienti a garantire la continuità terapeutica per le indicazioni autorizzate.

Pertanto, considerato il rischio di carenza, al fine garantire la continuità terapeutica dei pazienti affetti da patologie di ambito reumatologico già in trattamento cronico con idrossiclorochina e assicurare la disponibilità del farmaco anche per i pazienti con malattia COVID-19 (evitando al contempo fenomeni di accaparramento), si suggerisce di intraprendere, adattandole alle esigenze e all'organizzazione locale, le seguenti misure:

- differenziare, tramite l'apposizione dell'indicazione terapeutica sulla ricetta, le prescrizioni "on label" da quelle relative al trattamento della malattia COVID-19;
- adottare, ove possibile, dei regimi di distribuzione differenziale per le diverse indicazioni, prevedendo la possibilità di una distribuzione maggiormente controllata (tramite farmacia ospedaliera o distribuzione diretta) delle quote di farmaco da destinare al trattamento dei pazienti COVID-19 (si ricorda, a tale proposito, che l'uso profilattico di idrossiclorochina non è raccomandato al di fuori di studi clinici). Una tale modalità di distribuzione, inoltre, potrebbe consentire una notevole riduzione degli sprechi: i prodotti disponibili in commercio, anche da importazione, a base di idrossiclorochina contengono generalmente 30 compresse/confezione mentre per un trattamento alle dosi massime consigliate (fino a 7 giorni) ne servono al massimo 16; pertanto la consegna al paziente della confezione intera genererebbe uno spreco di prodotto. Al fine di risparmiare fino al 50% delle dosi, si potrebbe procedere (come già avviene in alcune Regioni) a una divisione del contenuto della confezione consegnando ai pazienti o un blister da 15 compresse (ove clinicamente appropriato) o comunque la quantità di unità posologiche ritenuta necessaria, che dovrà essere riconfezionata in modo da evitare errori nella gestione della terapia. Dovranno, inoltre, essere fornite tutte le indicazioni essenziali per il corretto uso del farmaco e quelle relative a numero di lotto e scadenza della confezione di origine anche ai fini della corretta tracciatura per le eventuali attività di farmacovigilanza. Tutte le operazioni dovranno essere effettuate da parte delle farmacie ospedaliere nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei medicinali della Farmacopea Ufficiale (ove applicabili).

**USO “FUORI INDICAZIONE” DI IDROSSICLOROCHINA
PER PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19 TRATTATI A DOMICILIO**

INFORMATIVA E MODULO DI CONSENSO INFORMATO PER IL PAZIENTE
(formato essenziale di emergenza)

Gentile Sig.ra/ Sig. (Nome del paziente) _____

La informo che Lei è affetta/o da una polmonite virale, causata dal nuovo coronavirus (SARS-Cov2), per la quale non esistono ancora medicine di provata efficacia normalmente disponibili in commercio per questa infezione. Tuttavia, per trattare la Sua polmonite a domicilio, è possibile utilizzare alcuni farmaci già in commercio per altre indicazioni (Uso Fuori-Indicazione o “Off-label”). Questi farmaci sono stati selezionati in tutto il mondo da scienziati e medici esperti, mettendo insieme le attuali conoscenze parziali ed imperfette circa la possibile efficacia terapeutica nella COVID-19 ed il loro profilo di tollerabilità/tossicità desunto da precedenti studi ed esperienze cliniche.

Inoltre, l’uso “fuori indicazione” del medicinale che Le propongo è stato valutato ed autorizzato dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che l’ha reso prescrivibile e rimborsabile anche per trattare i pazienti COVID durante questa emergenza sanitaria.

La terapia farmacologica che Le propongo viene attuata secondo protocolli clinici concordati tra esperti ed approvati dal Comitato Etico competente. Questi protocolli considerano criteri di inclusione ed esclusione all’utilizzo del singolo medicinale, le controindicazioni, le avvertenze ed ogni fattore di rischio noto in relazione alla Sua condizione clinica attuale.

Prima di accettare la terapia, La invito a leggere la scheda allegata; inoltre, Lei può richiedere maggiori dettagli scientifici sul farmaco che Le viene proposto.

Terapia anti-COVID prescritta “Fuori Indicazione” per trattare a domicilio la Sua infezione.

Considerata la sua condizione clinica dovuta all’infezione virale COVID-19, che attualmente non rende necessario il ricovero in ospedale, Le propongo di utilizzare “Fuori Indicazione” il medicinale

IDROSSICLOROCHINA Compresse 200mg

secondo la seguente posologia e modalità d’uso:

- 1° giorno: 2 compresse (400mg) due volte al giorno
- dal 2° giorno: 1 compressa (200mg) due volte al giorno

Durata del trattamento: minimo 5-7 giorni salvo diversa prescrizione medica.

Assumere il medicinale possibilmente alla stessa ora, mattino e sera.

Informazioni ed avvertimenti essenziali per utilizzare questo medicinale riducendo al minimo il rischio di effetti avversi.

Prima di prescrivere questo medicinale, il Suo medico curante ha dovuto fare alcuni accertamenti per verificare se le Sue condizioni cliniche ed eventuali terapie in atto fossero compatibili con il nuovo trattamento.

In ogni caso è utile che Lei consideri le informazioni e gli avvertimenti contenuti nella seguente scheda:

IDROSSICLOROCHINA

Tossicità	• Allungamento QT (rischio aritmie cardiache), Ipoglicemia, Retinopatia
Contrindicazioni:	• Presenza di prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia(<50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette • Ipoglicemia anche in assenza di terapia ipoglicemizzante (avvisare i pazienti di tale rischio) • Insufficienza epatica o renale • Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi, deficit G6PDH (favismo)
Interazioni da evitare:	• digossina (aumenta le concentrazioni plasmatiche) • ipoglicemizzanti (diminuisce la glicemia) • farmaci che prolungano il QT (in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antinfettivi, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat) • antiepilettici • ciclosporina
Uso in gravidanza:	• possibile
Allattamento:	• possibile

Valutazione proporzionale dei rischi e dei benefici

La terapia che Le viene proposta dovrebbe avere un rapporto beneficio/rischio favorevole per il Suo attuale stato di malattia. Tuttavia, non si può escludere la possibilità di insorgenza di effetti avversi al farmaco, collaterali o tossici, anche gravi e non ancora conosciuti.

In ogni caso, è opinione condivisa che il rischio di effetti avversi al farmaco che Le propongo sia accettabile in confronto con il rischio del suo stato di polmonite da COVID-19.

Rischi per stato di gravidanza

Il rischio dei farmaci per il COVID-19 per la donna gravida e per il suo feto è solo parzialmente noto. In ogni caso, se Lei è una donna incinta, deve comunicarlo ed avvisare subito il medico curante, che provvederà a valutazioni cliniche sui rischi aggiuntivi legati al Suo stato.

Libertà del consenso

La partecipazione a questo programma terapeutico è totalmente volontaria. Potrà decidere di non aderire, tenendo presente che non esistono alternative terapeutiche efficaci di cura per il COVID-19.

DICHIARAZIONE DI CONSENSO E FIRMA DEL PAZIENTE

Avendo ricevuto le informazioni contenute in questo documento

ACCONSENTO

NON ACCONSENTO

Data _____

Firma leggibile del paziente _____

Firma del medico:



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 aprile 2020
EMA/170590/2020

COVID-19: cloroquina e idrossicloroquina devono essere utilizzati solo negli studi clinici o nei programmi di utilizzo in emergenza

Cloroquina e idrossicloroquina, due medicinali attualmente autorizzati per il trattamento della malaria e di alcune malattie autoimmuni, sono oggetto di studio in tutto il mondo in quanto potenzialmente in grado di curare la malattia da coronavirus (COVID-19). Tuttavia, l'efficacia nel trattamento del COVID-19 non è ancora stata dimostrata negli studi.

È molto importante che i pazienti e gli operatori sanitari ricorrano a cloroquina e idrossicloroquina solo per gli usi autorizzati o nell'ambito di studi clinici o di programmi nazionali di utilizzo in emergenza per il trattamento del COVID-19.

Sia cloroquina che idrossicloroquina possono avere effetti indesiderati gravi, soprattutto a dosi elevate o in associazione ad altri farmaci. Non devono essere utilizzati senza prescrizione medica e senza la supervisione di un medico; le prescrizioni devono riferirsi solo agli usi autorizzati, salvo in caso di sperimentazioni cliniche o di protocolli concordati a livello nazionale.

Sono in corso grandi studi clinici finalizzati a generare dati robusti che permettano di stabilire l'efficacia e la sicurezza di cloroquina e idrossicloroquina nel trattamento del COVID-19. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) accoglie con favore questi studi, che consentiranno alle autorità di fornire agli operatori sanitari e ai pazienti indicazioni affidabili basate su solide evidenze.

Viste l'urgenza e la pressione che i sistemi sanitari devono affrontare per salvare vite umane durante la pandemia da COVID-19, alcuni paesi, tra cui gli Stati Uniti e la Francia, hanno messo in atto rigidi protocolli per consentire l'uso sperimentale di questi due farmaci, ad esempio, in pazienti con forme gravi di COVID-19.

Cloroquina e idrossicloroquina sono farmaci di vitale importanza per i pazienti con patologie autoimmuni, come il lupus. È fondamentale che essi abbiano ancora la possibilità di ottenere questi medicinali e non debbano affrontare carenze dovute all'accumulo di scorte o all'uso al di fuori delle indicazioni autorizzate. In alcuni paesi la prescrizione dei medicinali è stata limitata per ridurre il rischio di carenze.



Informazioni per i pazienti

- Utilizzare cloroquina o Idrossicloroquina solo previa prescrizione e se il trattamento è sotto la supervisione di un medico.
- Rivolgersi al medico o al farmacista in caso di dubbi sull'uso di cloroquina o Idrossicloroquina o di qualsiasi altro medicinale.

Informazioni per gli operatori sanitari

- In relazione al COVID-19, cloroquina o Idrossicloroquina devono essere utilizzati preferibilmente nell'ambito delle sperimentazioni cliniche. Al di fuori di questo contesto, i medicinali devono essere utilizzati conformemente ai protocolli nazionali.
- Cloroquina e Idrossicloroquina devono continuare ad essere utilizzati nelle condizioni croniche. Al fine di evitare inutili pressioni alle catene di approvvigionamento, i pazienti devono ricevere solo la fornitura di medicinali consueta. Gli operatori sanitari non devono fornire prescrizioni che abbiano una durata superiore a quella abituale.

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

L'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) intende richiamare l'attenzione degli operatori sanitari sull'uso appropriato di cloroquina ed idrossicloroquina nell'impiego per la terapia dei pazienti affetti da COVID-19.

Introduzione

La cloroquina e l'idrossicloroquina, 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 suggeriscono che questi farmaci potrebbero offrire benefici nel trattamento di pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2, ma sono 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. L'utilizzo approvato è da intendersi **unicamente per il trattamento e non per la profilassi di COVID-19**.

Sono stati riportati recentemente casi di cardiotossicità, 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.

Prima della prescrizione si richiama l'attenzione ad una attenta valutazione del paziente, in particolare nei casi di disturbi della conduzione cardiaca, la carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo) o la presenza di altre terapie concomitanti. Pertanto, si raccomanda a tutti i prescrittori di attenersi alle seguenti avvertenze e precauzioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Cloroquina Bayer (cloroquina) e di Plaquenil (idrossicloroquina), alla cui versione integrale, pubblicata nel sito dell'AIFA, si rimanda per un'informazione completa.

Informazioni di sicurezza

Plaquenil (idrossicloroquina)

4.3 Controindicazioni

Alterazioni retiniche e del campo visivo attribuibili a composti 4-aminochinolinici.

In caso di maculopatie preesistenti.

Le formulazioni dosate a 200 mg sono controindicate in bambini di età inferiore a 6 anni o comunque con peso inferiore a 31 Kg.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prolungamento dell'intervallo QT

L'idrossiclorochina è in grado di prolungare l'intervallo QTc nei pazienti con specifici fattori di rischio. L'idrossiclorochina deve essere usata con cautela nei pazienti con prolungamento del QT congenito o acquisito e documentato e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare l'intervallo QT come:

- malattia cardiaca, per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio
 - condizioni proaritmiche, per esempio bradicardia (<50 bpm)
 - precedenti di disritmie ventricolari
 - ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette
 - durante somministrazione concomitante con agenti che prolungano l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5) poiché questo può portare ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari.
- L'entità del prolungamento può aumentare con l'aumento della concentrazione del farmaco. Pertanto non si deve superare la dose raccomandata.

Tossicità cardiaca cronica

In pazienti trattati con PLAQUENIL, sono stati segnalati casi di cardiomiopatia, con conseguente scompenso cardiaco, alcuni dei quali ad esito fatale. E' consigliato un monitoraggio clinico per i segni e i sintomi di cardiomiopatia e il trattamento con PLAQUENIL deve essere sospeso se si sviluppa cardiomiopatia. Si deve considerare l'esistenza di tossicità cronica, quando si evidenziano disordini di conduzione (blocco di branca/blocco atrio-ventricolare) così come ipertrofia biventricolare.

Precauzioni di impiego

Usare particolare cautela nei pazienti con insufficienza epatica o renale per i quali può essere necessario ridurre la dose, così come per coloro che assumono farmaci che agiscono su tali organi. È necessario usare particolare cautela anche in pazienti con disturbi gastrointestinali, neurologici oematologici; pazienti con ipersensibilità alla chinina; in caso di deficit della glucosio-6-fosfato deidrogenasi, di porfiria e di psoriasi.

4.9 Sovradosaggio

I composti 4-aminochinolinici vengono assorbiti rapidamente e completamente dopo l'ingestione, ed in caso di sovradosaggio accidentale (più raramente in rapporto all'impiego di dosi più basse in pazienti ipersensibili) entro 30 minuti possono manifestarsi sintomi tossici consistenti in cefalea, sonnolenza, disturbi visivi, collasso cardiocircolatorio, convulsioni, ipopotassiemia, disturbi del ritmo e della conduzione compreso prolungamento dell'intervallo QT, torsioni di punta, tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare, ampliamento del complesso QRS, bradiaritmie, ritmo nodale, blocco atrioventricolare, seguite da improvviso e potenzialmente fatale arresto respiratorio e cardiaco. E' necessario il trattamento medico immediato poiché tali effetti possono comparire poco tempo dopo il sovradosaggio. L'elettrocardiogramma può rilevare arresto atriale, ritmo nodale, prolungamento del tempo di conduzione intraventricolare e progressiva bradicardia, con esito in fibrillazione ventricolare e/o arresto cardiaco.

Cloroquina Bayer

4.3 Controindicazioni

Clorochina non deve essere somministrata nei pazienti affetti da retinopatia o da alterazioni del campo visivo, da patologie degli organi ematopoietici, da carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo; sintomo: anemia emolitica), da miastenia grave, in corso di gravidanza (eccetto che per la profilassi ed il trattamento della malaria) e durante l'allattamento.

Clorochina non deve essere impiegata nei pazienti con psoriasi, porfiria (anomalia metabolica), epilessia, gravi nefropatie ed epatopatie.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prolungamento del tratto QT

La clorochina può prolungare l'intervallo QT nel sovradosaggio acuto ed alle dosi raccomandate.

La clorochina deve essere usata con cautela nei pazienti con **prolungamento congenito o acquisito documentato del QT** e/o fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come:

- malattia cardiaca, ad es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico
- condizioni proaritmiche, ad es. bradicardia (<50 bpm)
- pregresse disritmie ventricolari
- ipokaliemia e/o ipomagnesiemia non corretta
- durante la somministrazione concomitante di sostanze che prolunghino l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5) perché in tal caso può aumentare il rischio di aritmie ventricolari, talvolta con esito fatale.

L'ampiezza del prolungamento dell'intervallo QT può aumentare con l'aumento della concentrazione del medicinale. Pertanto, la dose raccomandata non deve essere superata (vedere anche paragrafi 4.8 e 4.9).

Qualora si manifestino dei segni di aritmia cardiaca durante il trattamento con clorochina, il trattamento deve essere interrotto e va eseguito un ECG.

Cardiomiopatia

Nei pazienti in terapia con clorochina sono stati segnalati casi di cardiomiopatia che hanno determinato insufficienza cardiaca, talvolta con esito fatale (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Qualora si manifestino segni e sintomi di cardiomiopatia durante il trattamento con clorochina, il trattamento deve essere interrotto.

Cardiotossicità

La clorochina può indurre cardiotossicità nel sovradosaggio acuto ed alle dosi terapeutiche.

Nel sovradosaggio acuto la clorochina può indurre insufficienza cardiaca acuta e gravi aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.9). Alle dosi terapeutiche sono stati riportati cardiomiopatia e vari gradi di blocco atrioventricolare.

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggio acuto

In caso di assunzione accidentale del farmaco **consultare immediatamente un medico**.

L'intossicazione acuta da clorochina (dopo sovradosaggi elevati di 2-5 g) può causare la morte entro 1-3 ore come conseguenza dell'arresto cardiocircolatorio e respiratorio.

Lo stadio prodromico è caratterizzato da cefalea, disturbi visivi e alterazione del ritmo cardiaco. La caduta della pressione arteriosa può essere seguita da uno stato di shock, con perdita di coscienza e convulsioni. La morte può sopraggiungere per arresto cardiaco e respiratorio.

Il sovradosaggio acuto di cloroquina può causare prolungamento del tratto QT, Torsione di punta ed aritmie ventricolari.

In caso di intossicazione grave possono manifestarsi complessi QRS di maggiore ampiezza, bradiaritmie, ritmo nodale, prolungamento del QT, blocco atrioventricolare, tachicardia ventricolare, torsioni di punta, fibrillazione ventricolare.

Sovradosaggio cronico

Il sovradosaggio cronico può portare a cardiomiopatia potenzialmente fatale. Se compaiono segni di tossicità cardiaca, il trattamento dev'essere interrotto. Gli effetti cardiotossici possono essere reversibili se riconosciuti precocemente (vedere paragrafo 4.4).

Il sovradosaggio cronico può determinare arresto cardiaco.

Interazioni di Plaquenil e Cloroquina Bayer

Per entrambi i medicinali, particolare attenzione deve essere rivolta a prevenire possibili eventi avversi derivanti da interazioni farmacologiche, osservati in caso di utilizzo concomitante con alcuni medicinali/classi di medicinali. Si riporta di seguito uno schema riassuntivo per entrambi i medicinali:

Interazioni farmacologiche	Idrossiclorochina	Cloroquina
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 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
Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT/che possono indurre aritmie cardiache:	L'Idrossiclorochina 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'idrossiclorochina	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'idrossiclorochina

Derivati dei corticosteroidi		La contemporanea somministrazione di derivati dei corticosteroidi può accentuare eventuali miopatie o cardiomiopatie
Insulina e farmaci antidiabetici	Poiché l'idrossiclorochina può aumentare gli effetti di un trattamento ipoglicemico è necessario diminuire le dosi di insulina o dei farmaci antidiabetici in generale	
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.	Clorochina 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 clorochina 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-somministrato con agalsidasi.	Esiste un rischio teorico di inibizione dell'attività α -galattosidasi intracellulare quando la clorochina è co-somministrata con agalsidasi.
Ampicillina		L'assorbimento dell'ampicillina può essere ridotto dalla contemporanea somministrazione di clorochina. Si raccomanda pertanto che la

		somministrazione di ampicillina avvenga almeno 2 ore dopo la somministrazione di cloroquina
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 idrossicloroquina 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.
Primetamina/sulfadoxina		La combinazione di cloroquina con primetamina/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 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.	
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.

Invito alla segnalazione

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

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da medicinali, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Medicinali devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Comunicazione di Sicurezza viene pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Carta Intestata della Struttura Ospedaliera

USO TERAPEUTICO /USO “FUORI INDICAZIONE” **DI MEDICINALI UTILIZZABILI PER PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19**

INFORMATIVA E MODULO DI CONSENSO INFORMATO PER IL PAZIENTE **(formato essenziale di emergenza)**

Gentile Sig.ra/ Sig. (Nome del paziente) _____

La informo che Lei è affetta/o da COVID-19, una grave polmonite virale, causata dal nuovo coronavirus (SARS-Cov2), per la quale, attualmente in tutto il mondo, non esistono ancora medicine autorizzate all'immissione in commercio e quindi normalmente disponibili. Tuttavia, per trattare la Sua polmonite è possibile utilizzare alcuni farmaci già in commercio per altre indicazioni (Uso Fuori-Indicazione o “Off-label”) o nuovi farmaci antivirali in fase di sperimentazione clinica per il COVID-19 (Uso Terapeutico o “Compassionevole”). Questi farmaci sono stati selezionati in tutto il mondo da scienziati e medici esperti, mettendo insieme le attuali conoscenze parziali ed imperfette circa la possibile o probabile efficacia terapeutica di questi medicinali nella COVID-19 ed il loro profilo di tollerabilità/tossicità desunto da precedenti studi ed esperienze cliniche.

Inoltre, l'uso terapeutico e l'uso fuori indicazione dei medicinali che Le vengono proposti sono stati valutati ed accettati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dal Comitato Etico competente.

La/e terapia/e farmacologica/he che Le propongo, adottate dal nostro centro COVID, sono attuate secondo protocolli clinici concordati tra esperti ed approvati dal Comitato Etico competente. Questi protocolli considerano criteri di inclusione ed esclusione all'utilizzo del singolo medicinale o alla loro combinazione, nonché le controindicazioni, le avvertenze ed ogni fattore di rischio noto in relazione alla Sua condizione clinica attuale.

Prima di accettare la terapia, Lei può richiedere maggiori dettagli scientifici sui farmaci che Le vengono proposti.

Informazioni sul/i farmaco/i

Considerata la sua attuale condizione clinica dovuta alla polmonite virale COVID-19, Le propongo di utilizzare i seguenti medicinali (*contrassegnare quelli scelti e cancellare quelli non utilizzati*), secondo le modalità indicate:

Farmaci sintomatici con possibile azione antivirale			
Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Cloroquina	Cpr 250mg	1° giorno: 2cpr (500mg) bid dal 2° giorno: 1 cpr (250mg) bid
	Idrossicloroquina	Cpr 200mg	1° giorno: 2cpr (400mg) bid dal 2° giorno: 1 cpr (200mg) bid
	Tossicità: Allungamento QT (rischio aritmie cardiache), Ipoglicemia, Retinopatia Contrindicazioni: deficit G6PDH (favismo) Uso in gravidanza: possibile Allattamento: possibile		

Farmaci antivirali anti-HIV usati Fuori Indicazione			
Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Lopinavir/ritonavir	Cpr 200/50 mg	2 cpr/2 volte al giorno
		Sol. Orale	5 ml/2 volte al giorno
	Tossicità: rischio di tossicità gravi da interazione con altri farmaci metabolizzati dal Citocromo CYP3A Controindicazioni: Ipersensibilità, Insufficienza epatica severa. Uso in gravidanza: possibile Allattamento: si trova nel latte		
	Darunavir/cobicistat	Cpr 800/150mg	1 cpr/die
	Tossicità: rischio di tossicità gravi da interazione con altri farmaci metabolizzati dal Citocromo CYP3A Controindicazioni: Ipersensibilità, Insufficienza epatica severa. Uso in gravidanza: dati insufficienti-sconsigliato Allattamento: si trova nel latte		
	Darunavir	Cpr 800mg	1 cpr/die + Ritonavir cpr 100mg/die
	+ Ritonavir	100mg cpr	
	Darunavir	Sol orale 100mg/ml	8 ml (800mg)/die + Ritonavir 1 bustina/die
	+ Ritonavir	Bustine 100mg sosp. Orale	
	Tossicità: rischio di tossicità gravi da interazione con altri farmaci metabolizzati dal Citocromo CYP3A Controindicazioni: Ipersensibilità, Insufficienza epatica severa. Uso in gravidanza: dati insufficienti-sconsigliato Allattamento: si trova nel latte		

Farmaci antivirali sperimentali anti-SARS-Cov2 prescritti per Uso Terapeutico (compassionevole)			
Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Remdesivir	Soluzione per uso endovenoso.	1° giorno: 200mg inf. ev/die; dal 2° giorno: 100mg inf ev/die
	Tossicità: farmaco sperimentale senza un profilo definitivo della tossicità clinica. Sembra essere ben tollerato Controindicazioni: non definite Uso in gravidanza: dati insufficienti Allattamento: dati insufficienti		

Farmaci antireumatici usati Fuori Indicazione per limitare o ridurre la Sindrome Infiammatoria Acuta da rilascio di citochine, indotta dal coronavirus			
Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Tocilizumab	Soluzione per uso endovenoso 20mg/ml	8 mg/kg in fisiologica 100 mL in 2 h, ripetibile a 8-12 ore se non miglioramento, eventuale terza dose a 24-36 ore
	Tossicità: reazioni ipersensibilità, Infezioni gravi, Perforazioni intestinali, (diverticoli/IBD!) Controindicazioni: Non associare a lopinavir/ritonavir Uso in gravidanza: dati insufficienti- sconsigliato Allattamento: dati mancanti.		

Farmaci immunosoppressivi/antireumatici usati “Fuori Indicazione” per limitare o ridurre la Sindrome Infiammatoria Acuta da rilascio di citochine, indotta dal coronavirus

Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Tocilizumab	Sol per uso sottocutaneo fiale 162mg	2 fiale sottocute (324mg) seguite dopo almeno 12 ore da 1 fiala 162 mg
	Tossicità: reazioni ipersensibilità, Infezioni gravi, Perforazioni intestinali, (diverticoli/IBD!) Controindicazioni: Non associare a lopinavir/ritonavir Uso in gravidanza: dati insufficienti- sconsigliato Allattamento: dati mancanti.		
	Sarilumab	200mg sol iniettabile sc	200mg sc (ripetere eventualmente dopo 72 h)
	Tossicità: reazioni ipersensibilità, Infezioni gravi, perforazioni intestinali, (diverticoli/IBD!), neutropenia, piastrinopenia, epatotossicità. Controindicazioni: Non associare a lopinavir/ritonavir Uso in gravidanza: dati insufficienti- sconsigliato Allattamento: dati mancanti.		
	Siltuximab	400mg polvere x sol iniettabile ev	11 mg/kg infusione ev (eventualmente ripetibile)
	Tossicità: reazioni ipersensibilità, infezioni gravi, neutropenia, piastrinopenia, epatotossicità, perforazione intestinale Controindicazioni: Non associare a lopinavir/ritonavir Uso in gravidanza: dati mancanti Allattamento: dati mancanti.		
	Eculizumab	300mg (10mg/ml) x sol iniettabile ev	900mg infusione ev Associare antibiotico anti <i>Neisseria meningitidis</i>
	Tossicità: reazioni ipersensibilità, infezioni gravi, rischio di meningite. Controindicazioni: Non utilizzare in pazienti non vaccinati per il meningococco Uso in gravidanza: dati insufficienti Allattamento: dati insufficienti.		
	Anakinra	100mg sol iniet sc	100mg x 4 sc/die. Durata 14 giorni
	Tossicità: reazioni ipersensibilità, possibili da interazioni con altri farmaci. Infezioni, sepsi. Controindicazioni: Non usare nei pazienti neutropenici Uso in gravidanza: dati insufficienti- sconsigliato Allattamento: dati mancanti.		

Altri farmaci immunosoppressivi usati “Fuori Indicazione” per limitare o ridurre la Sindrome Infiammatoria Acuta da rilascio di citochine, indotta dal coronavirus

Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Baricitinib	Compresse 2mg Compresse 4mg	1 cpr 4 mg per 6 gg e poi 1 cpr 2 mg per altri 6 gg
	Tossicità: Trombosi, infezioni, pancitopenia. Controindicazioni: possibili interazioni con altri farmaci metabolizzati da CYP3A4 Uso in gravidanza: possibile tossicità Allattamento: dati insufficienti		

Altri farmaci immunosoppressivi usati “Fuori Indicazione” per limitare o ridurre la Sindrome Infiammatoria Acuta da rilascio di citochine, indotta dal coronavirus

Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Ruxolitinib	Compresse 5mg	1 cpr 5mg due volte al giorno x 7gg (max 28gg)
	Tossicità: Pancitopenia, epatotossicità, Controindicazioni: possibili interazioni con altri farmaci metabolizzati da CYP3A4. Non associare con Aspirina >150mg Uso in gravidanza: dati insufficienti Allattamento: dati insufficienti		
	Imatinib	Compresse 100mg	300mg (3cpr) una volta al giorno x 14gg (max 28gg)
	Tossicità: Pancitopenia, epatotossicità, edemi Controindicazioni: possibili interazioni con altri farmaci metabolizzati da CYP3A4. Uso in gravidanza: dati insufficienti Allattamento: dati insufficienti		

Valutazione proporzionale dei rischi e dei benefici

La terapia che Le viene proposta dovrebbe avere un rapporto beneficio/rischio favorevole per il Suo attuale stato di malattia. Tuttavia, non si può escludere la possibilità di insorgenza di effetti avversi al farmaco, collaterali o tossici, anche gravi e non ancora conosciuti.

In ogni caso, è opinione condivisa che il rischio di effetti avversi al/i farmaco/i che Le propongo sia accettabile in confronto con il grave rischio del suo stato di polmonite da COVID-19.

Rischi per stato di gravidanza

Il rischio dei farmaci per il COVID-19 per la donna gravida e per il suo feto è solo parzialmente noto. In ogni caso, se lei è una donna incinta deve comunicarlo ed avvisare subito il medico curante, che provvederà a valutazioni cliniche sui rischi aggiuntivi legati al Suo stato.

In ogni caso la scelta del/i farmaco/i che Le viene proposto per trattare la Sua polmonite da COVID-19 tiene conto dei possibili effetti tossici sulla donna gravida, sull'embrione, sul feto e sull'eventuale allattamento.

Libertà del consenso

La partecipazione a questo programma terapeutico è totalmente volontaria. Potrà decidere di non aderire, tenendo presente che non esistono alternative terapeutiche efficaci di cura per il COVID-19.

DICHIARAZIONE DI CONSENSO E FIRMA DEL PAZIENTE

Avendo ricevuto le informazioni contenute in questo documento

☐ **ACCONSENTO**

☐ **NON ACCONSENTO**

Data

Firma leggibile del paziente

Firma del medico curante:

Criteri per il consenso informato in **condizioni di emergenza/urgenza**

(art. 35, Reg. (UE) n. 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche; art. 1, comma 7, legge 219/2017)

Si possono presentare i seguenti casi:

- 1) Paziente **cosciente e in grado di firmare** il consenso informato: si procede come di norma.
 - 2) Paziente **cosciente**, ma non in grado di firmare (perché intubato):
 - ✓ i clinici procedono con l'informativa;
 - ✓ acquisiscono il consenso in forma orale (basta anche un cenno del capo), possibilmente in presenza di almeno un testimone, e riportano il tutto sul modulo e in cartella clinica (cfr. art. 1, comma 4, legge 219/2017);
 - ✓ su consenso del paziente, avvisano telefonicamente i familiari.
 - 3) Paziente **Incosciente** (es. intubato e sedato,) con **rappresentante legale**
I clinici telefonano ai familiari per sapere se il paziente ha un tutore/amm. di sostegno (ciò vale particolarmente per le persone anziane, affette da comorbidità): in tal caso è il rappr. Legale che dà il consenso anche telefonico (si annota sul modulo giorno e ora, eventuale testimone);
 - 4) Paziente **Incosciente e senza rappresentante legale**
I clinici procedono con il trattamento terapeutico **senza aver ottenuto** il consenso informato, prestando particolare attenzione ai seguenti fattori:
 - a) vi sono motivi scientifici per ritenere che il trattamento (off-label, uso compassionevole, sperimentale) arrechi un **beneficio diretto clinicamente rilevante**;
 - b) il clinico non è a conoscenza di eventuali obiezioni fatte in precedenza dal paziente;
 - c) **al risveglio**, il paziente va informato dei trattamenti effettuati:
 - se perdura la terapia, viene acquisito il suo consenso informato sia alla terapia, sia al trattamento dati personali;
 - se la terapia è stata interrotta, si richiede il consenso al solo trattamento dei dati.
-

Da: Donatella Rogna <donatella.rogna@mail.regione.piemonte.it> per conto di sanita@regione.piemonte.it

Inviato: mercoledì 15 aprile 2020 15:17

A: segreteria.amministrativa@omceo.to.it; segreteria@omceo.cuneo.it; omceono@tin.it; medvco@tin.it; segreteria@ordinemedicivercelli.it; omceo@ordinemedici.al.it; ordmedat@tin.it; segreteria@ordinemedicibiella.it; segreteria@opi.torino.it; segreteria@opicuneo.org; segreteria@opivercelli.it; opibiella@gmail.com; posta@opial.it; info@opinovaravco.it; info@opiasti.it; AO ALESSANDRIA AL BIAGIO E ARRIGO; AO CN CROCE E CARLE; AOU - SAN LUIGI; aou novara maggiore; ASL AL; ASL AT; ASL BI; ASL CITTA DI TORINO; ASL CN1; ASL CN2; ASL NO; ASL TO3; ASL TO4; ASL TO5; ASL VC; ASL VCO; CITTA' DELLA SALUTE; ORDINE MAURIZIANO; aft@ascittaditorino.it; andreina.bramardi@aslcn1.it; anna.leggieri@ascittaditorino.it; carla.rolle@ascittaditorino.it; Carmela Bellomo; cpa.farmaceutico@ascittaditorino.it; ebonadeo@aslal.it; farmaceutica.territoriale@aslbi.piemonte.it; farmacia ASL VCO; farmacia.bor@asl.novara.it; farmacia.casale@aslal.it; farmacia.chivasso@aslto4.piemonte.it; farmacia.cirie@aslto4.piemonte.it; farmacia.direzione@aslto3.piemonte.it; farmacia.ivrea@aslto4.piemonte.it; farmacia.nov@asl.novara.it; farmacia.oev@ascittaditorino.it; farmacia.ospedaliera@aslbi.piemonte.it; farmacia.ospedaliera@aslcn1.it; farmacia.ospedaliera@aslvc.piemonte.it; farmacia.territoriale@aslcn1.it; farmacia.territoriale@aslvc.piemonte.it; farmaciaterritoriale.chivasso@aslto4.piemonte.it; farmaciaterritoriale.cirie@aslto4.piemonte.it; farmaciaterritoriale.ivrea@aslto4.piemonte.it; farmaciaterritoriale@asl.at.it; farmterr@aslcn2.it; farmterr@aslvc.it; friella@aslcn2.it; gceravolo@aslto3.piemonte.it; Giacomina Cinnirella; graziella.sassi@ascittaditorino.it; mavataneo@aslcn2.it; mcolombo@asl.at.it; mdorsi@aslal.it; msano@aslcn2.it; PMero@asl.at.it; poggio.lorena@aslto5.piemonte.it; protocollo@pec.aslvco.it; seg.farmaceutico@aslal.it; sfo@aslto5.piemonte.it; sft@aslto5.piemonte.it; stefania.mellano@aslcn1.it; agasco@mauriziano.it; alessia.pisterna@maggioreosp.novara.it; AOCN; d.ielo@sanluigi.piemonte.it; farmacia@maggioreosp.novara.it; farmacia@mauriziano.it; farmacia@ospedale.cuneo.it; farmacia@sanluigi.piemonte.it; fcattel@cittadellasalute.to.it; lsavi@ospedale.al.it; ass.tit@farmapiemonte.org; corrado@asmvenaria.it; piemontevalledaosta@assofarm.it

Oggetto: Idrossiclorochina per i pazienti affetti da COVID-19 - trasmissione nota

Allegati: 12495.pdf; ALLEGATI.zip

Buon pomeriggio,
In allegato la nota protocollo 12495 data odierna.
Cordiali saluti
Direzione Sanità