



IL COMMISSARIO STRAORDINARIO
IL DIRETTORE SANITARIO
IL DIRETTORE SOCIO SANITARIO

SC Politiche del Farmaco

Direttore: dott.ssa Barbara Rebesco

Responsabile del procedimento:

Dott.ssa Barbara Rebesco Tel. 010 548 8158

e-mail: barbara.rebesco@regione.liguria.it

Allegati: 4

Genova, data del protocollo

DIRETTORI STRUTTURE RESIDENZIALI

DIRETTORI SOCIO SANITARI

ASL 1, 2, 3, 4, 5

DIRETTORI FARMACIE

ASL 1, 2, 3, 4, 5

p.c. Direttore Clinica Malattie Infettive e
Tropicali Policlinico San Martino
Prof. Matteo Bassetti

Prof. Palummeri

Comandante NAS

Magg. Massimo Pierini

Assessore alla Sanità Regione Liguria

Avv. Sonia Viale

Oggetto: Trattamento COVID-19 dei pazienti strutture residenziali

Con la presente si forniscono alcuni indirizzi per assicurare l'efficace e sicuro trattamento dei pazienti ricoverati in RSA, con COVID-19 sospetto o accertato.

Ai pazienti con sospetto COVID-19, prima che sia disponibile una diagnosi con tampone, oppure accertato, ricoverati in RSA dovrà essere assicurata l'appropriatezza e la sicurezza delle cure e a tal fine dovranno essere trattati in aderenza alle raccomandazioni elaborate dal Gruppo di Coordinamento per i trattamenti domiciliari (Delibera A.Li.Sa. n. 124 del

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

C.F. / P. IVA: 02421770997

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

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

03/04/2020), elaborate in accordo alle disposizioni di AIFA e trasmesse con nota A.Li.Sa. prot. n. 10665 del 20/04/2020, allegate alla presente.

Nel rimandare alla lettura dei documenti integrali, per praticità di consultazione si riportano di seguito gli estratti salienti.

TERAPIA DELLE FORME PAUCISINTOMATICHE

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

TERAPIA DEL QUADRO CLINICO LIEVE

Idrossiclorochina 400 mg x 2 primo giorno, 200 mg x 2 per 6 giorni, non somministrare nelle persone note per favismo (deficit di G6PD) e, in ogni caso, prima della prescrizione è necessario effettuare una attenta valutazione del paziente e seguire le indicazioni riportate nel paragrafo "sicurezza" del documento: "Raccomandazione n.1 Indicazioni per la prescrizione dei farmaci a base di farmaci idrossiclorochina ad uso domiciliare".

In caso di sospetta infezione lieve da SARS Cov2 la terapia a base di idrossiclorochina va iniziata in modo precoce, specie in presenza di fattori di rischio (età=> 65 anni, comorbidità, gravidanza, immunodepressione).

(per quanto attiene al Plaquenil, trattandosi di un trattamento off label, sono confermati gli obblighi previsti da AIFA relativi a informazione del paziente, **consenso informato** e **monitoraggio del trattamento** ai fini della sicurezza.)

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

Paracetamolo 1000 mg al bisogno.

Enoxaparina per la profilassi la dose raccomandata è di 40 mg (4.000 U.I.)/die s.c. per almeno 6-14 giorni.

Si sottolinea inoltre che per contribuire alla efficacia dovrà essere garantito un accesso tempestivo ai trattamenti a tal fine le RSA dovranno, di concerto con le farmacie ospedaliere di riferimento, attivare efficaci percorsi finalizzati a disporre dei farmaci indicati dalle citate raccomandazioni.

Prescrizione antibiotici

Richiamando a quanto sopra espresso sulla importanza di assicurare un **accesso tempestivo** ai trattamenti, per la terapia del COVID-19, i medici sono autorizzati alla prescrizione degli antibiotici indicati nelle citate raccomandazioni.

Inoltre, dalla ricognizione effettuata in riferimento alle disposizioni della DGR 1268/2009, avendo evidenziato la necessità di assicurare la necessaria uniformità a livello regionale, si richiama l'opportunità di aderire alle indicazioni della citata delibera in particolare per gli antibiotici

levofloxacin e piperacillina tazobactam, molecole non ricomprese nel provvedimento menzionato.

Infine restano ferme le indicazioni fornite con Delibera A.Li.Sa. n. 6 del 2018 sulla prescrizione di fluochinolonici e in generale sulla appropriatezza dell'uso degli antibiotici per evitare il rischio di insorgenza di resistenze.

In generale, anche per il trattamento di pazienti no COVID, si coglie l'occasione per evidenziare la assoluta necessit  che siano individuati percorsi efficienti che garantiscano l'appropriatezza terapeutica e la tempestivit , pur nel rispetto degli adempimenti gi  previsti.

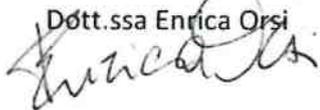
Disponibilit  di farmaci

A.Li.Sa., sia grazie ad acquisti diretti di CRA, sia attraverso l'attento monitoraggio delle carenze e la collaborazione con AIFA e protezione civile, ha messo in atto meccanismi volti a gestire le carenze e garantire la disponibilit  dei farmaci necessari.

Infine si fa presente che la rete degli infettivologi, con il coordinamento del Prof. Matteo Bassetti Direttore dell'U.O.C. dell'IRCCS Policlinico San Martino, ha dato piena disponibilit  a **supportare** i prescrittori per assicurare la massima qualit  e sicurezza delle cure; potr  quindi essere fatto **riferimento** all'infettivologo territorialmente per supportare le scelte terapeutiche in un efficace dimensione di collegamento tra ospedale e territorio.

Cordiali saluti.

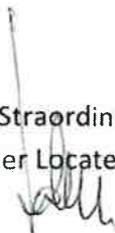
Il Direttore Sociosanitario
Dott.ssa Enrica Orsi



Il Direttore Sanitario
Dott. Sergio Vigna



Il Commissario Straordinario
Dott. G. Walter Locatelli



Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

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

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

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

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

<p><i>in termini di reazioni avverse?</i></p>	<p>(<50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette.</p> <p>Ipoglicemia anche in assenza di terapia ipoglicemizzante (avvisare i pazienti di tale rischio)</p> <p>Insufficienza epatica o renale</p> <p>Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi.</p> <p>Per quanto riguarda l'uso in gravidanza, la scheda tecnica conclude lasciando al clinico il bilancio fra i benefici e i rischi, pur riportando che i dati disponibili derivanti dall'ampio impiego nel trattamento di malattie autoimmuni, non mostrano un aumento del rischio di malformazioni congenite.</p> <p>Per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020</p>
<p><i>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</i></p>	<p>Principali Interazioni (da scheda tecnica) con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - digossina (aumenta le concentrazioni plasmatiche) - ipoglicemizzanti (diminuisce la glicemia) - farmaci che prolungano il QT (in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antifettivi) - antiepilettici - ciclosporina <p>Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: https://www.covid19 - druginteractions.org/</p> <p>per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020</p>
<p><i>Studi in corso in Italia</i></p>	<p>Si veda apposita sezione nel sito di AIFA</p> <p>https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf</p>
<p>Bibliografia</p>	<p>Idrossiclorochina (Plaqueni®) scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&ret=y=0&sys=m0b1i3</p> <p>SIF: Scheda informativa Cloroquina/Idrossiclorochina per prevenzione o trattamento di COVID-19 25 marzo 2020 https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda_Informativa_Clorochina-Idrossiclorochina.pdf</p> <p>Wang M, et al Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0</p> <p>Xueting Yao et al: In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998</p> <p>Gao J et al: letter: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies BioScience Trends. 2020; 14(1):72-73. https://www.istage.ist.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/pdf/-char/en</p> <p>Corteggiani A et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907?via%3Dihub (article in press) [accesso 20 marzo 2020]</p> <p>J Antonio Aviña-Zubieta et Al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. <i>Ann Rheum Dis</i> 1998;57:582-587 . https://www.researchgate.net/publication/13394691_Long_term_effectiveness_of_antimalarial_drugs_in_rheumatic_diseases</p> <p>Samya Mohammad Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients <i>Arthritis Care & Research</i> 2018; 70, 481-485 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23296</p>

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

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. È 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 o ematologici; 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. È 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.

Clorochina Bayer

4.3 Controindicazioni

Cloroquina 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.

Cloroquina 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 cloroquina può prolungare l'intervallo QT nel sovradosaggio acuto ed alle dosi raccomandate.

La cloroquina 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 cloroquina, il trattamento deve essere interrotto e va eseguito un ECG.

Cardiomiopatia

Nei pazienti in terapia con cloroquina 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 cloroquina, il trattamento deve essere interrotto.

Cardiotossicità

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

Nel sovradosaggio acuto la cloroquina 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 cloroquina (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.
Pirimetamina/sulfadoxina		La combinazione di cloroquina con pirimetamina/sulfadoxina può accrescere decisamente la comparsa di reazioni cutanee.
Praziquantel	In uno studio di interazione a singola dose, è stato riportato, che la cloroquina riduce la biodisponibilità di praziquantel. Non è noto se esiste un simile effetto quando 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.vigifarmaco.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.

Indice

Indice	1
Premesse.....	2
Indicazioni terapeutiche autorizzate idrossiclorochina	2
Numeri regionali per consulenze reumatologiche ed infettivologiche	3
Modalità di prescrizione medicinale idrossiclorochina in ambito territoriale.....	3
Modalità di prescrizione e dispensazione idrossiclorochina per indicazioni NON COVID-19	3
Modalità di prescrizione e dispensazione idrossiclorochina per indicazione 2) COVID-19.....	4
Per riassumere	5
Contabilizzazione da parte delle farmacie di comunità.....	6
Controllo e monitoraggio dati prescrizioni.....	6
Monitoraggio AIFA terapia COVID - 19.....	6
Controllo prescrizioni.....	6
Dimissione.....	6
Sicurezza	7
Modalità di segnalazione	7
Tabella interazioni farmacologiche.....	9
Appendice	13
Numeri regionali per consulenze	13
Composizione Gruppo di lavoro Operativo per il coordinamento della Terapia Farmacologica	14
Allegati	15
Revisioni.....	15

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
0	08.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

PREMESSE

Il presente documento intende fornire indicazioni per la gestione domiciliare dei pazienti.

In particolare si propone di dare indicazioni sulla prescrizione dei farmaci a base di idrossiclorochina in gestione domiciliare; rendere facilmente disponibili le indicazioni AIFA e le informazioni di sicurezza (allegato 1 e allegato 2).

Ad integrazione e modifica della nota A.Li.Sa. prot. n. 8200 del 27.03.20: “Disposizioni per l’utilizzo dei medicinali a base di clorochina, idrossiclorochina per il trattamento anche in regime domiciliare dei pazienti affetti da infezione SARS-CoV2 (COVID-19)”, si dispone quanto segue.

PRINCIPIO ATTIVO: IDROSSICLOROCHINA

MEDICINALI IN COMMERCIO:

PLAQUENIL® 30 CPR RIVESTITE 200 MG

IDROSSICLOROCHINA DOC (GENERICO) 30 CPR RIVESTITE 200 MG¹

INDICAZIONI TERAPEUTICHE AUTORIZZATE IDROSSICLOROCHINA

- 1) trattamento dell’artrite reumatoide in fase attiva e cronica nei pazienti adulti, lupus eritematoso discoide e disseminato nei pazienti adulti e pediatrici e trattamento dell’artrite idiopatica giovanile in terapia di associazione nella popolazione pediatrica;
- 2) trattamento, anche in regime domiciliare, dei pazienti affetti da infezione da SARS COV2 (COVID – 19) (in vigore dal 18.03.2020 Determina AIFA 17 marzo 2020 pubblicata su GU n. 69 del 17 marzo 2020 per la durata di tre mesi); anche alla luce del profilo di tollerabilità, il medicinale PLAQUENIL® non può essere utilizzato in prevenzione ma solo in trattamento².

Stante l’attuale regime emergenziale, allo scopo di mettere in atto tutte le misure necessarie per il contenimento dell’infezione, i farmaci in oggetto dovranno essere usati prioritariamente per il trattamento dell’infezione SARS-CoV2 (COVID- 19), si ritiene quindi di mettere in atto tutte le azioni necessarie a garantire la disponibilità di tali farmaci.

A tal fine, per il trattamento dell’infezione SARS-CoV2 (COVID- 19), è stata prevista la possibilità di effettuare erogazioni di confezioni singolarizzate per assicurare il trattamento a chi ne può beneficiare in questa situazione di emergenza sanitaria e riuscire al contempo a gestire la contingente carenza di idrossiclorochina.

¹ L’**idrossiclorochina** (Plaquenil® cpr da 200 mg 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 (Fonte AIFA)

² Vedi allegato 1: Comunicazione AIFA sull’utilizzo di Clorochina e Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti affetti da COVID – 19 – Informazioni di sicurezza e scheda del 2.04.2020

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
0	08.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

In questo modo infatti, si possono evitare sprechi di farmaco, che diversamente rimarrebbe inutilizzato al domicilio di paziente, e al contempo garantire pari sicurezza nell'uso a quella del prodotto integro.

Per il trattamento non COVID-19, limitatamente alla attuale fase emergenziale, è stata disposta la possibilità di effettuare erogazioni non superiori ai 30 giorni di terapia.

Inoltre è stata prevista la possibilità, per i MMG, di rivolgersi agli specialisti per rivalutare, ove possibile, le prescrizioni di idrossiclorochina per le indicazioni in label (NO COVID-19) ed indirizzarle, senza rischio del paziente, verso altre terapie. A tal fine vengono forniti i contatti regionali a cui i Medici di Medicina Generale potranno rivolgersi.

NUMERI REGIONALI per CONSULENZE REUMATOLOGICHE ed INFETTIVOLOGICHE

In appendice si riportano i contatti degli specialisti a cui i MMG potranno rivolgersi sia per rivalutare, ove possibile, le prescrizioni di idrossiclorochina ed indirizzarle senza rischio del paziente verso altre terapie, sia per effettuare le prescrizioni domiciliari per COVID-19.

MODALITA' DI PRESCRIZIONE E DISPENSAZIONE MEDICINALE IDROSSICLOROCHINA IN AMBITO TERRITORIALE

MODALITA' DI PRESCRIZIONE E DISPENSAZIONE IDROSSICLOROCHINA PER INDICAZIONI NON COVID-19

La prescrizione dovrà essere effettuata tramite ricetta DEMA o, in alternativa, tramite ricetta rossa o bianca.

Come comunicato con nota A.Li.Sa. prot. n. 8200 del 27.03.2020, se il farmaco è prescritto per il trattamento:

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

il medico prescrittore deve effettuare la prescrizione tramite ricetta DEMA e, solo eccezionalmente, nei casi di reale impossibilità ad accedere alle strumentazioni informatiche, tramite ricetta rossa. In ogni caso la prescrizione del medicinale secondo le modalità sopra indicate presuppone da parte del medico l'assunzione di responsabilità in ordine all'indicazione d'uso del medicinale a carico del SSN e deve riportare inoltre, ove presente, il codice di esenzione per patologia dell'assistito.

La prescrizione deve contenere il quantitativo di farmaco per la durata della terapia non superiore ai 30 giorni.

Il farmacista di comunità deve dispensare il medicinale tramite il canale della farmaceutica convenzionata. Per quanto attiene la dematerializzazione del promemoria, si rimanda integralmente alle specifiche fornite con nota Alisa prot. n. 7277 del 19.03.2020.

In caso di prescrizione del medicinale su ricetta bianca ("a carico dell'assistito"), il medico deve riportare nome e cognome dell'assistito e l'indicazione terapeutica (attraverso questa modalità non è autorizzata la

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
0	08.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

	RACCOMANDAZIONE n. 1 INDICAZIONI per la PRESCRIZIONE dei FARMACI A BASE DI FARMACI IDROSSICLOROCHINA AD USO DOMICILIARE	Pagina 4 di 15
---	--	----------------

prescrizione di idrossiclorochina per il trattamento di COVID-19). Il farmacista deve consegnare un solo pezzo per ricetta e, in deroga alla normativa vigente e per la sola durata dell'emergenza COVID - 19, deve ritirare la ricetta al fine di consentire il monitoraggio delle prescrizioni.

I grossisti devono fornire alle AA.SS.LL. e ad A.Li.Sa. il report delle vendite effettuate con il dettaglio del quantitativo del prodotto e della farmacia committente per consentire l'effettuazione delle necessarie verifiche.

I Servizi Farmaceutici Territoriali delle AA.SS.LL. devono incrociare i dati di vendita dei grossisti e delle giacenze delle farmacie di comunità con i dati delle prescrizioni mediche al fine di evitare utilizzi inappropriati del medicinale.

MODALITA' DI PRESCRIZIONE E DISPENSAZIONE IDROSSICLOROCHINA PER INDICAZIONE 2): COVID - 19

La Regione Liguria ha definito le modalità sia prescrittive che erogative finalizzate a garantire l'accesso tempestivo alle terapie prescritte in regime domiciliare per i pazienti affetti da infezione da SARS-Cov2 (COVID – 19) come comunicato ad AIFA con nota di A.Li.Sa prot. n. 8616 dell'01.04.2020 e in osservanza delle specifiche tecniche successivamente fornite da AIFA in data 02.04.2020 (Allegato 1).

I medici autorizzati all'utilizzo del ricettario regionale devono prescrivere il medicinale nel rispetto delle regole indicate nel presente documento approvate dal Gruppo di Coordinamento per la terapia farmacologica COVID-19 (GOFT), gruppo costituito da figure professionali diverse e complementari istituito con Delibera di A.Li.Sa. n. 124 del 03.04.2020 ad oggetto: "Indicazioni per il coordinamento della terapia farmacologica COVID - 19 (GOFT) in ambito domiciliare. Istituzione Gruppo di Coordinamento." al fine di rendere operativa ed efficace la Determina AIFA 17.03.2020.

Il medico prescrittore deve conoscere le informazioni fornite da AIFA e pubblicate sul sito internet al link: <https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19> e le specifiche tecniche fornite da AIFA in data 02.04.2020 (Allegato 1).

L'utilizzo approvato è da intendersi unicamente per il trattamento e non per la profilassi del COVID-19.

Trattandosi di utilizzo di medicinale al di fuori delle indicazioni autorizzate (off label) il medico prescrittore deve acquisire il **consenso informato** del paziente. L'acquisizione del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica del paziente.

La prescrizione deve essere effettuata tramite modalità DEMA e, solo in casi eccezionali di impossibilità materiale, può essere effettuata tramite ricetta rossa.

Quando il medico effettua la prescrizione in DEMA, indica nel campo "nota" (campo che nel tracciato record è denominato: *motivazNote*): il codice "COVID-DPC". Analogamente riporta il codice: "COVID-DPC" quando la prescrizione è effettuata tramite ricetta rossa. Il farmaco è disponibile in confezioni da 30 compresse, ma il protocollo per il trattamento del COVID-19 prevede per idrossiclorochina una durata della terapia di almeno 5-7 giorni, in funzione dell'evoluzione clinica, pertanto per fare fronte alla necessità di assicurare il trattamento a chi ne può beneficiare in questa situazione di emergenza sanitaria, **il medico deve indicare il numero di unità posologiche, pari a 16 per la DPC.**

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
0	08.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

Al fine di favorire un più tempestivo e agevole accesso alle terapie, il medicinale può essere dispensato sia dalle farmacie ospedaliere sia dalle farmacie di comunità.

Le farmacie ospedaliere provvederanno alla distribuzione attraverso l'usuale canale della diretta, le farmacie di comunità attraverso il canale della distribuzione in nome e per conto del SSR (DPC), senza oneri aggiuntivi, attraverso confezioni singolarizzate (16 compresse) che coprono la durata di terapia media indicata nella specifiche tecniche da AIFA in data 02.04.2020 (Allegato 1).

Il gestionale in uso presso le farmacie di comunità gestisce le prescrizioni DEMA DPC per il COVID – 19 analogamente alla DPC dematerializzata. Il farmacista eroga il medicinale e applica le fustelle sulla stampa del promemoria o sulla ricetta rossa come già avviene per tutte le altre ricette DEMA- DPC (nota A.Li.Sa prot. n. 8267 del 30.03.2020).

Qualora il medicinale prescritto per l'indicazione COVID – 19 risultasse mancante nel canale distributivo della DPC la prescrizione non può essere erogata tramite il canale della convenzionata.

PER RIASSUMERE:

INDICAZIONI NON COVID-19: prescrizione da parte del medico in:

- **DEMA, solo in casi eccezionali con ricetta rossa, per una durata della terapia al massimo di 30 giorni.**
Dispensazione da parte delle farmacie di comunità tramite il canale della farmaceutica convenzionata.
- **Ricetta bianca ("a carico dell'assistito"),** che deve riportare nome e cognome dell'assistito e l'indicazione terapeutica (attraverso questa modalità non è autorizzata la prescrizione di idrossiclorochina per il trattamento di COVID- 19), erogazione di **un solo pezzo per ricetta** e, in deroga alla normativa vigente e per la sola durata dell'emergenza COVID – 19, il farmacista deve **ritirare la ricetta.**

INDICAZIONE 2): COVID-19: prescrizione da parte del medico in:

DEMA, solo in casi eccezionali tramite ricetta rossa, indicando nel campo "nota" il codice "COVID-DPC".

Dispensazione diretta da parte delle farmacie ospedaliere e, in alternativa, erogazione da parte delle farmacie di comunità in DPC senza la corresponsione dell'aggio a queste ultime.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
0	08.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

CONTABILIZZAZIONE DA PARTE DELLE FARMACIE DI COMUNITA'

- 1) la contabilizzazione da parte dalle farmacie di comunità delle ricette spedite per l'indicazione NON COVID-19 a carico del SSN deve avvenire rendicontando alla A.S.L. territorialmente competente secondo le modalità attualmente in uso per la farmaceutica convenzionata;
- 2) le farmacie di comunità devono rendicontare alla A.S.L. territorialmente competente le prescrizioni spedite tramite il canale DPC per l'indicazione 2) cioè per COVID - 19 secondo le indicazioni fornite da A.Li.Sa. con nota prot. n. 8267 del 30.03.2020 senza fatturazione dell'aggio.

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

Erogazione Diretta: i dati relativi ai pazienti trattati devono essere trasmessi ad AIFA secondo le modalità previste dall'art. 2 comma 2 della determina AIFA 17 marzo 2020.

Erogazione in DPC: secondo le modalità previste dall'art. 2 comma 2 della determina AIFA 17 marzo 2020 i dati prescrittivi sono trasmessi ad AIFA dai medici prescrittori.

Si rimanda, a tale proposito, agli aggiornamenti che verranno pubblicati sul portale istituzionale dell'AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19>.

CONTROLLO PRESCRIZIONI

Al fine di evitare utilizzi inappropriati del medicinale, le AA.SS.LL. effettuano i controlli e il monitoraggio dei consumi e delle prescrizioni secondo le modalità indicate nella nota di A.Li.Sa. prot. n. 8200 del 27.03.2020. In particolare: i grossisti devono trasmettere mensilmente alle AA.SS.LL. e ad A.Li.Sa. il report delle vendite effettuate con il dettaglio del quantitativo del prodotto e della farmacia committente per consentire l'effettuazione delle necessarie verifiche. I Servizi Farmaceutici Territoriali delle AA.SS.LL. devono incrociare i dati di vendita con i dati delle giacenze delle farmacie di comunità e i dati delle prescrizioni mediche (ricette).

DIMISSIONE

Alla dimissione dal ricovero ospedaliero le farmacie ospedaliere provvedono alla dispensazione del quantitativo necessario alla prosecuzione della terapia a domicilio, secondo prescrizione medica. Deve essere garantito almeno una settimana di trattamento.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
0	08.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

	RACCOMANDAZIONE n. 1 INDICAZIONI per la PRESCRIZIONE dei FARMACI A BASE DI FARMACI IDROSSICLOROCHINA AD USO DOMICILIARE	Pagina 7 di 15
---	--	----------------

SICUREZZA

MODALITÀ di SEGNALAZIONE

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

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

Infezione da Coronavirus

Test per Coronavirus positivo.

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

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

Relativamente ai farmaci: Idrossiclorochina e cloroquina, si sintetizza quanto riportato nella Comunicazione AIFA del 31.03.2020 “*Comunicazione AIFA sull’utilizzo di Cloroquina e Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 – Informazioni di sicurezza*” (vedi allegato 2), in cui l’Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) ha richiamato l’attenzione degli operatori sanitari sull’uso appropriato di cloroquina ed idrossiclorochina nell’impiego per la terapia dei pazienti affetti da COVID-19.

La cloroquina e l'idrossiclorochina sono medicinali autorizzati fin dalla seconda metà del XX secolo come antimalarici, ma attualmente sono utilizzati principalmente nel trattamento di malattie autoimmuni come il lupus eritematosus o l’artrite reumatoide. Negli studi di laboratorio essi hanno dimostrato di possedere un’attività contro i coronavirus, incluso SARS-CoV-2 (il virus che causa COVID-19). Osservazioni cliniche preliminari 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 del COVID-19.

Sono stati riportati recentemente casi di cardi tossicità, 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.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
0	08.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

	RACCOMANDAZIONE n. 1 INDICAZIONI per la PRESCRIZIONE dei FARMACI A BASE DI FARMACI IDROSSICLOROCHINA AD USO DOMICILIARE	Pagina 8 di 15
---	--	----------------

Prima della prescrizione si richiama l'attenzione ad una attenta valutazione del paziente, in particolare nei seguenti casi:

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

Poiché le complicanze renali e cerebrali del trattamento con idrossiclorochina sono su base autoimmune/microtromboembolica è opportuno valutare l'opportunità di somministrare EBPM poiché si tratta spesso di pazienti anziani.

Pertanto, si raccomanda a tutti i prescrittori di attenersi alle avvertenze e precauzioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Clorochina Bayer (p.a. clorochina), di Plaquenil e idrossiclorochina DOC (p.a. idrossiclorochina), alla cui versione integrale, pubblicata nel sito dell'AIFA, si rimanda per un'informazione completa.

Per i suddetti 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 farmaci.

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

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

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
0	08.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

La Tabella di seguito, estratta dal Documento AIFA" *Comunicazione AIFA sull'utilizzo di Cloroquina e Idrossicloroquina nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 – Informazioni di sicurezza*" del 31.03.2020 (vedi Allegato 2), presenta la sinossi delle principali interazioni note.

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

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
0	08.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

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

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
0	08.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

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.
Pirimetamina/sulfadoxina		La combinazione di cloroquina con pirimetamina/sulfadoxina può accrescere decisamente la comparsa di reazioni cutanee.
Praziquantel	In uno studio di interazione a singola dose, è stato riportato, che la cloroquina riduce la biodisponibilità di praziquantel. Non è noto se esiste un simile effetto quando 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.	

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
0	08.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

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

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
0	08.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

APPENDICE

NUMERI REGIONALI per CONSULENZE

INFETTIVOLOGI

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

Per ASL 1: 0184 536057

Per ASL 2: 019 8404331

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

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

Per ASL 5: 335-7197481

REUMATOLOGI

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

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
0	08.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

	RACCOMANDAZIONE n. 1 INDICAZIONI per la PRESCRIZIONE dei FARMACI A BASE DI FARMACI IDROSSICLOROCHINA AD USO DOMICILIARE	Pagina 14 di 15
---	--	-----------------

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

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

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
0	08.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

ALLEGATI

Allegato 1: Scheda AIFA prescrizione con indicazioni per idrossiclorochina e cloroquina del 02.04.2020

Allegato 2: Comunicazione AIFA sull'utilizzo di Cloroquina e Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 – Informazioni di sicurezza del 31.03.2020

REVISIONI

Rev.	Data Emissione	Pagine modificate	Tipo o Natura della modifica
01	15/04/2020	Pagina 13	Integrazione numeri regionali per consulenze

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
0	08.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

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

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

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

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

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

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

Febbre >37,5°C, tosse, dispnea, astenia, ageusia e/o anosmia, mialgie o artralgie, altri sintomi simil-influenzali, diarrea e/o vomito.

QUADRO CLINICO PAUCISINTOMATICO

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

TERAPIA DELLE FORME PAUCISINTOMATICHE

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

QUADRO CLINICO LIEVE

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

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

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
01	15.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

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

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

TERAPIA DELLE FORME LIEVI

Idrossiclorochina 400 mg x 2 primo giorno, 200 mg x 2 per 6 giorni, non somministrare nelle persone note per favismo (deficit di G6PD) e, in ogni caso, prima della prescrizione è necessario effettuare una attenta valutazione del paziente e seguire le indicazioni riportate nel paragrafo “sicurezza” del documento: “Raccomandazione n.1 Indicazioni per la prescrizione dei farmaci a base di farmaci idrossiclorochina ad uso domiciliare”.

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

Paracetamolo 1000 mg al bisogno.

Ruolo delle EBPM

L'utilizzo dell'EBPM è previsto nella:

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

FASE INIZIALE

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

Dosaggio consigliato

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

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
01	15.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

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

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

FASE PIU' AVANZATA

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

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

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

Dosaggio consigliato

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

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

CONSULTO SPECIALISTICO

E' possibile da parte dei MMG consultarsi con gli specialisti infettivologi che sono contattabili telefonicamente, dalle ore 08.00 alle ore 16.00 ai numeri riportati nel paragrafo: "Numeri regionali per consulenze" del documento: "Raccomandazione n.1 indicazioni per la prescrizione dei farmaci a base di farmaci idrossiclorochina ad uso domiciliare".

MONITORAGGIO

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

Particolare attenzione deve essere posta agli over 60 anni in presenza di comorbidità.

In caso di peggioramento clinico inviare in PS tramite 112

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
01	15.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON SOSPETTA INFEZIONE COVID-19**CRITERI DI RIFERIMENTO PER IL 112**

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

Frequenza respiratoria > 22 atti/min

Frequenza cardiaca >100 batt/min

Pressione Arteriosa Sistolica <100 mmHG

Temperatura >38°C

NOTE FINALI

Si richiede ai medici di Medicina Generale di mantenere un elenco pazienti sospetti o confermati con numero di telefono per contatti futuri.

Mantenere la contumacia per 14-21 giorni o comunque fino alla completa risoluzione dei sintomi.

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

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

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

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'idrossoclorochina, 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.

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

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

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
01	15.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

Bibliografia

- Scheda informativa AIFA su eparine a basso peso molecolare nei pazienti adulti con COVID-19. 11.04.2020
- Scheda informativa AIFA su azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. 08.04.2020
- Scheda informativa AIFA su idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. 02.04.2020

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
01	15.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

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

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

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
01	15.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

REVISIONI

Rev.	Data Emissione	Pagine modificate	Tipo o Natura della modifica
01	15 aprile 2020	Pagina 2 di 6	Aggiornamento utilizzo EBPM sulle indicazioni AIFA del 11.04.2020
01	15 aprile 2020	Pagina 4 di 6	Aggiornamento utilizzo di azitromicina sulle indicazioni AIFA del 09.04.2020
01	15 aprile 2020	Pagina 4 di 6	Inserimento bibliografia

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
01	15.04.2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

