



FEDERFARMA TORINO

**ASSOCIAZIONE TITOLARI DI FARMACIA
DELLA CITTA' METROPOLITANA DI TORINO**

fondata nel 1946



Prot. n. 67/166/128/2020/AC

TORINO, 22 Aprile 2020

OGGETTO: AVVIO DPC IDROSSICLOROCHINA PER COVID-19

A partire dal pomeriggio di giovedì 23 aprile sarà possibile procedere alla dispensazione dei medicinali a base di idrossiclorochina in regime di Distribuzione per Conto (DPC) prescritti off label per il trattamento domiciliare dell'infezione da COVID-19, senza procedere al loro confezionamento.

Tale DPC è effettuata senza applicare il relativo onorario.

Facendo seguito alla circolare n°121 del 16 aprile u.s., si comunica che **a partire dal pomeriggio di giovedì 23 aprile p.v.** verrà avviata la Distribuzione per Conto (DPC) dei medicinali a base di idrossiclorochina (Plaquenil cpr 200 mg o corrispondente generico) prescritti off label ad assistiti in trattamento domiciliare da infezione da Covid-19 in base alle indicazioni contenute nella scheda informativa predisposta dall'AIFA (All.1).

Tale distribuzione **è effettuata dalle farmacie a titolo gratuito**, senza quindi applicare l'onorario previsto per la DPC degli altri medicinali, ed andranno rendicontate unitamente alle altre prescrizioni erogate in regime di DPC stessa.

Come precisato dall'Assessorato alla sanità, **le prescrizioni di idrossiclorochina da gestire con il sistema DPC dovranno recare la dicitura "COVID-19"**, apposta dal medico unitamente alla quantità di unità posologiche ritenute necessarie: a tali prescrizioni, inoltre, **non è applicabile la clausola di salvaguardia**, ossia la possibilità di erogazione in convenzionata delle confezioni ordinarie in caso di carenza del medicinale nel circuito DPC.

Diversamente da quanto preannunciato, **non è al momento possibile procedere allo confezionamento dei medicinali in questione in base alla specifica prescrizione, per cui – fino a nuova comunicazione - le farmacie sono state autorizzate dall'Assessorato ad erogare anche in DPC la confezione intera.**

Le ricette che non rechino la dicitura COVID-19 si intendono prescritte per le indicazioni terapeutiche a suo tempo approvate e continueranno quindi ad essere erogate in regime di convenzionata ricorrendo alle confezioni ordinarie acquistate dalla farmacia.

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 prescriverla 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/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
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

<i>in termini di reazioni avverse?</i>	(<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
<i>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</i>	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 antinfettivi) - 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
<i>Studi in corso in Italia</i>	Si veda apposita sezione nel sito di AIFA https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf
<i>Bibliografia</i>	Idrossiclorochina (Plaquenil®) scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1i3 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 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/ciaa237/5801998 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.ist.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/pdf/-char/en Cortegiani 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] J Antonio Aviña-Zubieta et al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 1998;57:582-587 . https://www.researchgate.net/publication/13394691_Long_term_effectiveness_of_antimalarial_drugs_in_rheumatic_diseases 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