

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. 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.

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.