



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



## Scheda informativa

### Cloroquina/idrossicloroquina per prevenzione o trattamento di COVID-19

A cura di:

Gianluca Trifirò, Società Italiana di Farmacologia,  
Sezione di farmacologia Clinica “Giampaolo Velo”,  
Andrea Cignarella, Unità di Crisi SIF su SARS-CoV-2 (Covid-19)

25 marzo 2020

GIORGIO RACAGNI  
*Presidente*

GIUSEPPE CIRINO  
*Presidente Eletto*

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
*Consiglieri*

CARLA GHELARDINI  
*Segretario*

ALESSANDRO MUGELLI  
*Past President*

#### *Aggiornamento del 20 aprile 2020*

A cura di: Gianluca Trifirò ([trifirog@unime.it](mailto:trifirog@unime.it)), Salvatore Crisafulli ([salcrisafulli@unime.it](mailto:salcrisafulli@unime.it)) - Università di Messina, Andrea Cignarella ([andrea.cignarella@unipd.it](mailto:andrea.cignarella@unipd.it)) - Università di Padova

#### *Aggiornamento del 12 maggio 2020*

#### *Aggiornamento del 28 maggio 2020*

#### *Aggiornamento del 9 giugno 2020*

#### *Aggiornamento del 16 ottobre 2020*

A cura di: Gianluca Trifirò, Salvatore Crisafulli, Andrea Cignarella

### Descrizione del farmaco

In seguito all'utilizzo del chinino, estratto dalla corteccia di *Cinchona*, per il trattamento della malaria, negli anni Quaranta del Novecento i farmaci antimalarici sono stati sintetizzati chimicamente e successivamente autorizzati all'uso clinico. Cloroquina e idrossicloroquina sono due farmaci indicati sia nel trattamento della malaria che di alcune patologie autoimmuni, tra cui lupus eritematoso sistemico ed artrite reumatoide, dove sono oggi molto più frequentemente utilizzati (**Figura 1**).

Entrambi i farmaci sono somministrati per via orale e rapidamente assorbiti a livello intestinale. Vengono metabolizzati per deaminazione a livello epatico con emivite di eliminazione ematica che possono raggiungere 45 giorni e sono prevalentemente escreti per via renale. Questi due farmaci presentano meccanismi d'azione pressoché identici. La loro azione terapeutica si basa su diversi effetti farmacologici tra cui stabilizzazione delle membrane lisosomiali; inibizione della sintesi delle prostaglandine, della chemiotassi di polimorfonucleati e della fagocitosi; possibile interferenza con la produzione dell'interleuchina 1 da parte dei monociti e inibizione della liberazione di superossido da parte dei neutrofili (**Figura 2**). L'azione antivirale di tali farmaci osservata *in vitro* è attribuita all'alterazione (aumento) del pH endosomiale che è fondamentale per la fusione virus-cellula, come anche all'interferenza sulla

*Segreteria Organizzativa:* Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:* Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:* Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:* Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-CoV-2. Oltre all'azione antivirale, tali farmaci hanno un'attività immunomodulante che potrebbe sinergicamente potenziare l'effetto antivirale.

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

## **Evidenze scientifiche su profilo beneficio-rischio di cloroquina/idrossicloroquina nel trattamento di COVID-19**

Sebbene l'attività antivirale di cloroquina ed idrossicloroquina sia stata dimostrata in epoca pre-COVID-19 in diversi modelli sperimentali *in vitro*, in relazione a diversi virus, quali Zika [Han et al., 2019] ed Ebola [Madrid et al., 2013], la sua efficacia non è mai stata però confermata in studi clinici sull'uomo nelle infezioni acute virali indotte dai virus prima menzionati.

Per quanto riguarda specificamente SARS-CoV-2, cloroquina e idrossicloroquina si sono mostrate efficaci nell'inibire la replicazione di questo virus in modelli sperimentali *in vitro*, a dosi utilizzabili anche nell'uomo [Wang et al., 2020; swab.nl, 2020]. Secondo uno studio recente, l'effetto inibitore di questi farmaci è dose-dipendente e l'idrossicloroquina potrebbe essere attiva contro SARS-CoV-2 a concentrazioni minori rispetto alla cloroquina [Yao et al., 2020]. Tra l'altro, dopo il suo assorbimento, la cloroquina somministrata per via orale ad un dosaggio di 500 mg si distribuisce in tutto il corpo incluso il polmone [Wang et al., 2020; Colson et al., 2020].

L'attenzione sui possibili effetti positivi di cloroquina e idrossicloroquina sui pazienti con COVID-19 deriva dai risultati di un numero considerevole di trial clinici e studi osservazionali che, tuttavia, presentano delle importanti limitazioni metodologiche che non consentono di trarre conclusioni definitive sull'efficacia del trattamento con cloroquina/idrossicloroquina in pazienti affetti da COVID-19. Le evidenze in costante aumento provenienti da questi studi sono state sintetizzate in revisioni sistematiche e metanalisi, che vengono descritte di seguito.

Una recente revisione sistematica e meta-analisi di trial clinici randomizzati controllati (RCT) e studi osservazionali ha valutato gli effetti di cloroquina e idrossicloroquina, in associazione o meno ad azitromicina, in pazienti affetti da COVID-19 [Kashour et al., 2020]. In totale, sono stati inclusi 5 RCT e 14 studi di coorte, per un totale di 20.263 pazienti. Gli outcome in studio erano: mortalità a breve termine (1 RCT e 12 studi di coorte), *clearance* virale (3 RCT) e necessità di ventilazione meccanica/ammissione in terapia intensiva (3 studi di coorte). Questa meta-analisi ha dimostrato che non esiste un'associazione significativa tra il trattamento con cloroquina/idrossicloroquina e mortalità [odds ratio (OR): 0,93; intervallo di confidenza (IC) 95%: 0,79 – 1,11; p-value = 0,003]. La medesima conclusione è stata tratta per la *clearance* virale. Infatti, tra i 5 studi

**Segreteria Organizzativa:**

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

**Sede del Presidente:**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

**Sede del Presidente Eletto:**

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

**Sede del Segretario:**

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157

SISTEMA DI GESTIONE  
QUALITÀ CERTIFICATO



UNI EN ISO 9001:2015

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

(3 RCT e 2 studi di coorte) inclusi che hanno valutato gli effetti di cloroquina/idrossicloroquina su questo outcome, soltanto un RCT ha dimostrato un miglioramento significativo. Dei 48 pazienti con COVID-19 di entità moderata arruolati in questo studio, 18 hanno ricevuto cloroquina (1000 mg/die il primo giorno, 500 mg per 9 giorni), 12 idrossicloroquina (400 mg/die per 10 giorni) e 12 il trattamento di controllo. Il tempo necessario per raggiungere la clearance virale è risultato più ridotto tra i pazienti trattati con cloroquina ed idrossicloroquina rispetto al gruppo con il trattamento di controllo ( $P=0,006$  e  $P=0,010$ , rispettivamente) [Chen et al., 2020]. Nessuno dei 3 studi di coorte che hanno valutato gli effetti di idrossicloroquina su ventilazione meccanica/ammissione in terapia intensiva ha riscontrato effetti positivi del trattamento con questo farmaco, in associazione o meno con azitromicina, su questo outcome composito.

Una successiva revisione sistematica e meta-analisi ha confermato questi risultati, dimostrando che i risultati degli RCT inclusi non hanno dimostrato differenze statisticamente significative tra idrossicloroquina ed i gruppi di confronto in termini di *clearance* virale e progressione della patologia, evidenziando l'assenza di evidenze scientifiche robuste che possano giustificare l'utilizzo di questo farmaco per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 [Zang et al, 2020].

Conclusioni analoghe sono state tratte da una più recente revisione sistematica di 16 RCT, che aveva l'obiettivo di valutare la qualità degli studi clinici che hanno valutato l'efficacia di cloroquina/idrossicloroquina in pazienti affetti da COVID-19. I risultati di questo studio hanno dimostrato che gli studi inclusi avevano generalmente una ridotta dimensione campionaria e risultati contrastanti e affetti da un rischio di bias da moderato ad elevato [Mazhar et al, 2020].

A conferma di questi risultati, un RCT *open-label* pubblicato sul New England Journal of Medicine l'8 ottobre 2020 (*Recovery trial*) ha dimostrato che, tra i pazienti ospedalizzati per COVID-19, la mortalità a 28 giorni non è risultata ridotta per i pazienti trattati con idrossicloroquina (421/1561; 27.0%) rispetto a quelli trattati con terapia standard (790/3155; 25.0%) [Horby et al., 2020].

In merito al potenziale effetto profilattico di questi farmaci, un RCT in doppio cieco, ha dimostrato che 821 soggetti asintomatici esposti a SARS-CoV-2 non hanno tratto beneficio dall'idrossicloroquina ricevuta nei primi 4 giorni dall'esposizione rispetto a placebo nel prevenire una malattia compatibile con la COVID-19 [Boulware et al., 2020]. Questi risultati sono stati confermati da uno studio di coorte e da un RCT in doppio cieco, che hanno valutato l'effetto profilattico dell'idrossicloroquina in pazienti affetti da patologie reumatiche

**Segreteria Organizzativa:**

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

**Sede del Presidente:**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

**Sede del Presidente Eletto:**

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

**Sede del Segretario:**

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157

SISTEMA DI GESTIONE  
QUALITÀ CERTIFICATO



UNI EN ISO 9001:2015

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

[Rentsch, 2020] ed in operatori sanitari [Abella, 2020], rispettivamente. Nello specifico, nello studio di coorte condotto da Rentsch et al non è stata osservata alcuna associazione statisticamente significativa tra il trattamento con idrossiclorochina e la riduzione del tasso di mortalità da COVID-19 (mortalità cumulativa standardizzata: 0,23% [IC 95%: 0.18-0.29] tra gli utilizzatori di idrossiclorochina vs 0.22 [IC 95% 0,20-0,25] tra i non utilizzatori). Similmente, l'RCT in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto sugli operatori sanitari ha dimostrato che il trattamento profilattico con idrossiclorochina 600 mg die per 8 settimane non è risultato efficace nella prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 (tasso di infezione: 6,3% tra i soggetti trattati con idrossiclorochina vs. 6,6% tra i soggetti trattati con placebo; p-value > 0,99).

Ad oggi, sul sito americano delle sperimentazioni cliniche ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) sono registrati 291 trial clinici in corso che hanno lo scopo di valutare il profilo di efficacia e sicurezza di cloroquina/idrossiclorochina in pazienti affetti da COVID-19 (aggiornamento al 15 Ottobre 2020).

Anche in Italia sono state approvate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) diverse sperimentazioni cliniche sui medicinali per trattare i pazienti affetti da COVID-19. Ad oggi sono 2 i trial clinici in corso in Italia registrati su [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). In particolare, si tratta di un trial clinico di fase II open-label con lo scopo di valutare l'efficacia dell'idrossiclorochina nella prevenzione del COVID-19 e nel trattamento della patologia nelle fasi iniziali e di un trial clinico di fase II open-label in cui l'idrossiclorochina è utilizzata come comparatore attivo per valutare l'efficacia dell'associazione di ozonoterapia e probiotici nella gestione delle fasi iniziali della patologia.

## Prescrivibilità e rimborsabilità di cloroquina/idrossiclorochina in COVID-19

Alla luce delle recenti evidenze su benefici scarsi o assenti e potenziali rischi associati all'uso di cloroquina/idrossiclorochina in pazienti affetti da COVID-19, il 26 maggio 2020 l'AIFA ha sospeso l'autorizzazione all'utilizzo (e rimborsabilità) di questi farmaci per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, al di fuori delle sperimentazioni cliniche, sia in ambito ospedaliero che in ambito domiciliare. Un provvedimento analogo è stato disposto dalla Food and Drug Administration (FDA), che il 1 luglio 2020 ha revocato l'autorizzazione all'utilizzo di cloroquina/idrossiclorochina in pazienti affetti da COVID-19 al di fuori dell'ambito ospedaliero o della sperimentazione clinica, a causa del rischio di effetti avversi cardiovascolari.

### Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

### Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

### Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

### Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



## Monitoraggio della tossicità del farmaco

Clorochina e idrossiclorochina sono in genere ben tollerate, anche dopo uso prolungato. Frequentemente si manifesta prurito e raramente possono presentarsi nausea, vomito, dolori addominali, cefalea, anoressia, malessere, annebbiamento della vista e orticaria. Reazioni rare gravi possono essere emolisi in pazienti con **carezza di glucosio 6-fosfato deidrogenasi** (da monitorare), riduzione dell'udito, stato confusionale, psicosi, convulsioni, agranulocitosi, dermatite esfoliativa, ipotensione e prolungamento del tratto QT. Per tale motivo, **la clorochina non va somministrata nei pazienti in trattamento concomitante con alti farmaci che possono prolungare l'intervallo Q-T (es. amiodarone)**. Poiché la clorochina si somministra in COVID-19 spesso in concomitanza con una terapia antibiotica, bisogna prestare particolare attenzione **agli antibatterici che prolungano QT**. In **appendice** sono riportati i farmaci potenzialmente interagenti con clorochina, stratificati per livello di rischio.

È stato dimostrato che l'idrossiclorochina è da 2 a 3 volte meno tossica della clorochina in modelli sperimentali *in vivo* [McChensey, 1983]. Nello specifico, gli effetti avversi epatici, renali e cardiaci causati sono risultati più lievi in ratti albini trattati con idrossiclorochina rispetto a quelli trattati con clorochina [El Shishtawy, 2015]. L'idrossiclorochina determina un profilo di tossicità analogo, seppur leggermente più lieve, nell'uomo, in cui la tossicità retinica è risultata inferiore rispetto a quella della clorochina [Finbloom, 1985]. L'idrossiclorochina può provocare non frequentemente alterazione degli enzimi epatici e raramente grave ipoglicemia.

Dosi elevate somministrate per via intramuscolare o la rapida somministrazione endovenosa di questi farmaci possono provocare grave ipotensione e arresto respiratorio e cardiaco. Questi farmaci sono inoltre controindicati in pazienti affetti da psoriasi o porfiria, in cui possono precipitare attacchi acuti di queste malattie. Non dovrebbero essere utilizzati in presenza di anomalie retiniche o del campo visivo, o in caso di miopatie. Dovrebbero essere usati con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per malattie epatiche, neurologiche o ematologiche. Poiché la clorochina attraversa la barriera placentare e può indurre dei danni organici al feto (come perdita visiva, ototossicità e disfunzione cocleare-vestibolare), non deve essere somministrata alle donne in corso di gravidanza (eccetto che per la profilassi ed il trattamento della malaria) e durante l'allattamento (Clorochina – Scheda tecnica). Per l'idrossiclorochina sono disponibili soltanto dati preclinici limitati, quindi si considerano i dati della clorochina, sulla base della similitudine di struttura e proprietà farmacologiche dei due prodotti. In studi sull'animale con la clorochina è stata evidenziata

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

### Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

### Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

### Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

### Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



tossicità relativa allo sviluppo embriofetale con dosi sovraterapeutiche (da 250 a 1500 mg/kg di peso corporeo). Alcuni studi con l'idrossiclorochina, quando utilizzata per terapie a lungo termine ad alti dosaggi per malattie autoimmuni, non hanno rilevato un aumento del rischio statisticamente significativo di malformazioni congenite o di risultati infruttuosi di gravidanza. Di conseguenza, anche l'idrossiclorochina deve essere evitata in gravidanza a meno che, a giudizio del medico, i potenziali benefici individuali superino i possibili rischi.

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

## Riferimenti bibliografici

Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638.

Cao B, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382:1787-1799

Chen L, et al. Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. medRxiv 2020.06.19.20136093; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20136093>

Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105932.

Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020; S0883-9441(20)30390-7.

El Shishtawy MA, Haidar Hassan K, Ramzy R, Berri F, Mortada M, Nasreddine S, Ezzedine M. Comparative toxicity study of chloroquine and hydroxychloroquine on adult Albino Rats. *European Scientific Journal* 2015.

Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol*. 1985;12(4):692-4.

Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-73.

Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 7]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2012410. doi:10.1056/NEJMoa2012410

Han Y, Pham HT, Xu H, Quan Y, Mesplède T. Antimalarial drugs and their metabolites are potent Zika virus inhibitors. *J Med Virol*. 2019 Jul;91(7):1182-1190. doi: 10.1002/jmv.25440. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30801742.

**Segreteria Organizzativa:**

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

**Sede del Presidente:**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

**Sede del Presidente Eletto:**

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

**Sede del Segretario:**

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157

SISTEMA DI GESTIONE  
QUALITÀ CERTIFICATO



UNI EN ISO 9001:2015

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, Wiselka M, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Whitehouse T, Felton T, Williams J, Faccenda J, Underwood J, Baillie JK, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Lim WS, Montgomery A, Rowan K, Tarning J, Watson JA, White NJ, Juszczak E, Haynes R, Landray MJ. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8. doi: 10.1056/NEJMoa2022926. Epub ahead of print. PMID: 33031652.

<https://swab.nl/nl/covid-19> (accesso: 19 marzo 2020)  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/AZI-RCT-COVID-19\\_documenti.zip](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/AZI-RCT-COVID-19_documenti.zip)

Kashour ZT et al. Efficacy of Chloroquine or Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.12.20150110v2>

Madrid PB, Chopra S, Manger ID, Gilfillan L, Keepers TR, Shurtleff AC, Green CE, Iyer LV, Dilks HH, Davey RA, Kolokoltsov AA, Carrion R Jr, Patterson JL, Bavari S, Panchal RG, Warren TK, Wells JB, Moos WH, Burke RL, Tanga MJ. A systematic screen of FDA-approved drugs for inhibitors of biological threat agents. *PLoS One.* 2013;8(4):e60579.

Magagnoli J et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>

Mazhar F, Hadi MA, Kow CS, Marran AMN, Merchant HA, Hasan SS, Use of hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: How good is the quality of randomized controlled trials?, *International Journal of Infectious Diseases*(2020),doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09>.

McChansey EW. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulphate. *The American Journal of Medicine* 1983. 75(1):11-18

Multicenter Collaboration Group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for Chloroquine in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia [in Chinese; abstract in English]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43(3):185–188.

Rentsch CT, Devito NJ, Mackenna B, Morton CE, Bhaskaran K, Brown JP, et al. Hydroxychloroquine for prevention of COVID-19 mortality: a population-based cohort study. *medRxiv.* 2020

Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers. *JAMA Intern Med.* 2020

**Segreteria Organizzativa:**

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

**Sede del Presidente:**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

**Sede del Presidente Eletto:**

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

**Sede del Segretario:**

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Tang et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020; 369: m1849

Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020; 177:104762.

Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res* 2020;30(3):269-271.

Yao X, Ye F, Zhang M, 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) [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa237.

Zang Y, Han X, He M, Shi J, Li Y. Hydroxychloroquine use and progression or prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020 Sep 6:1–8. doi: 10.1007/s00210-020-01964-5. Epub ahead of print. PMID: 32892293; PMCID: PMC7474863.

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

**Segreteria Organizzativa:**

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

**Sede del Presidente:**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

**Sede del Presidente Eletto:**

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

**Sede del Segretario:**

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>



**Figura 1.** Cronologia dello sviluppo e dell'utilizzo clinico di cloroquina/idrossicloroquina.

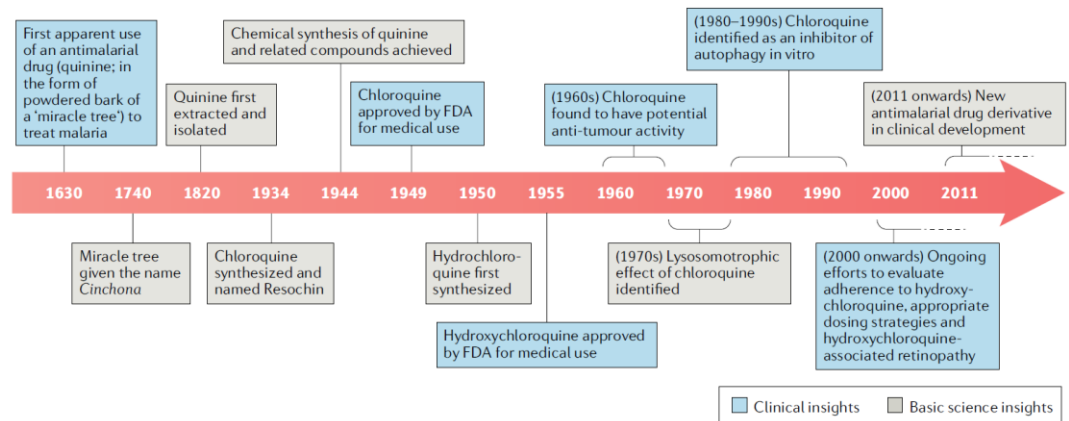
GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

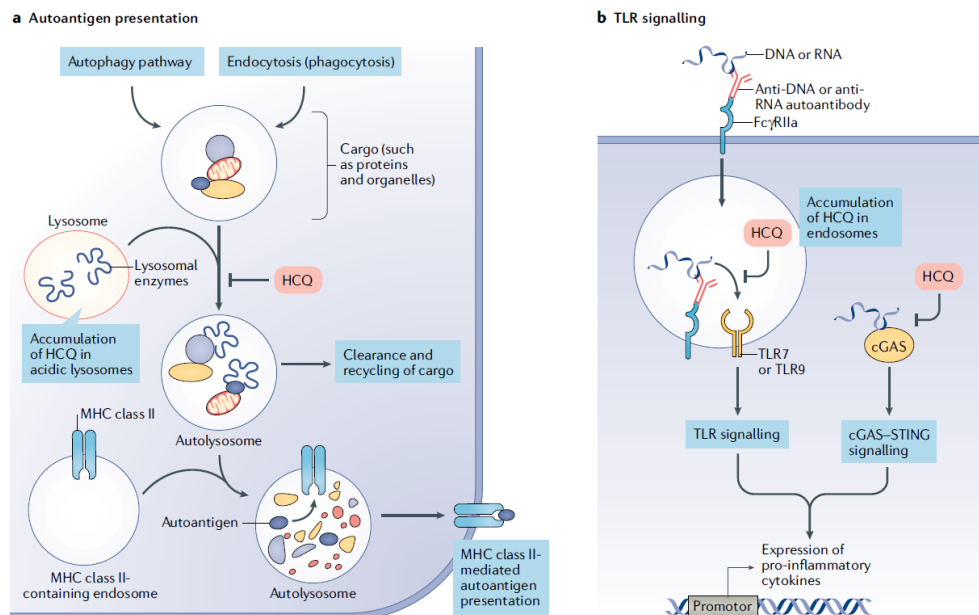
GIAMBATTISTA BONANNO  
 NICOLETTA BRUNELLO  
 ROMANO DANESI  
 ANNAMARIA DE LUCA  
 PATRIZIA HRELIA  
 MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**



**Figura 2.** Potenziali meccanismi molecolari di cloroquina/idrossicloroquina.



**Legenda:** HCO = idrossicloroquina; MHC = complesso maggiore di istocompatibilità; TLR= recettori Toll-simili; cGAS = GMP-AMP ciclico sintasi; STING= stimulator of interferon genes.

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
 Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
 Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
 Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
 Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



## Appendice. Potenziali interazioni farmacologiche di clorochina/idrossiclorochina, stratificate per raccomandazione (tratto da <http://www.covid19-druginteractions.org/>)

GIORGIO RACAGNI  
*Presidente*

GIUSEPPE CIRINO  
*Presidente Eletto*

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
*Consiglieri*

CARLA GHELARDINI  
*Segretario*

ALESSANDRO MUGELLI  
*Past President*

**Tabella 1. Farmaci a rischio di interazione che non devono essere co-somministrati con clorochina/idrossiclorochina.**

Classe di farmaci	Molecole
<i>Antibatterici</i>	Rifampicina
	Rifapentina
<i>Analgesici</i>	Destropropossifene
<i>Anti-aritmici</i>	Amiodarone
	Bepidil
	Flecainide
	Mexiletina
<i>Antidepressivi</i>	Iperico
<i>Antipsicotici/Neurolettici</i>	Ziprasidone

**Tabella 2. Farmaci con potenziale rischio di interazione con clorochina/idrossiclorochina che richiedono stretto monitoraggio o aggiustamento di dosaggio o tempi di somministrazione.**

Classe di farmaci	Molecole
<i>Anestetici e rilassanti muscolari</i>	Propofol
	Sevoflurano
	Tizanidina
<i>Analgesici</i>	Idrocodone
	Metadone
<i>Antiaritmici</i>	Disopiramide
	Dofetilide
	Propafenone
	Chinidina
<i>Antibatterici</i>	Azitromicina
	Bedaquilina
	Claritromicina
	Clofazimina
	Delamanid
	Eritromicina
	Levofloxacina
	Moxifloxacina
	Ofloxacina

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157

SISTEMA DI GESTIONE  
QUALITÀ CERTIFICATO



UNI EN ISO 9001:2015

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

	Rifabutina
	Telitromicina
<i>Anticoagulanti/Antiaggreganti e fibrinolitici</i>	Betrixaban
	Dabigatran
	Edoxaban
<i>Antidepressivi</i>	Amitriptilina
	Citalopram
	Clomipramina
	Desipramina
	Escitalopram
	Imipramina
	Litio
	Maprotilina
	Nortriptilina
	Trazodone
<i>Antipsicotici</i>	Clorpromazina
	Clozapina
	Flufenazina
	Aloperidolo
	Iloperidone
	Levomepromazina
	Perfenazina
	Pimozide
	Pipotiazina
	Quetiapina
	Risperidone
	Sulpiride
	Tioridazina
	Tiapride
	Zotepina
	Zuclopentixolo
<i>Antivirali</i>	Lopinavir/ritonavir
<i>Broncodilatatori</i>	Salmeterolo
<i>Agenti gastrointestinali</i>	Antiacidi
	Cisapride
<i>Anti-emetici</i>	Dolasetron
	Domperidone
	Granisetron
	Ondansetron
	Proclorperazina
<i>Ipertensione/Scompenso cardiaco</i>	Digossina

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157

SISTEMA DI GESTIONE  
QUALITÀ CERTIFICATO



UNI EN ISO 9001:2015

	Ivabradina
	Ranolazina
<i>Immunosoppressori</i>	Adalimumab
	Azatioprina
	Ciclosporina
	Sirolimus
	Tacrolimus

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

**Tabella 3. Farmaci con basso rischio di interazione con cloroquina/idrossicloroquina per cui aggiustamento di dosaggio o altre azioni non sono probabilmente necessari.**

Classe di farmaci	Molecole
<i>Anticoagulanti</i>	Apixaban
	Rivaroxaban
<i>Betabloccanti</i>	Metoprololo
	Nebivololo
	Propranololo
	Timololo
<i>Broncodilatatori</i>	Umeclidinio bromuro
<i>Bloccanti canali del calcio</i>	Verapamil

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)