

RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI
per la gestione domiciliare di COVID-19
Vers. 9 – Agg. 31/05/2022

FARMACI SINTOMATICI

Terapia sintomatica

Paracetamolo o FANS possono essere utilizzati in caso di febbre o dolori articolari o muscolari (a meno che non esista chiara controindicazione all'uso). Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati su giudizio clinico.

FARMACI DA UTILIZZARE SOLO IN SPECIFICHE FASI DELLA MALATTIA

Antivirali

Remdesivir – Veklury®
 informazioni per gli operatori sanitari
<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

Nirmatrelvir/ritonavir – Paxlovid®
 Informazioni per gli operatori sanitari
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/paxlovid>

Molnupiravir – Lagevrio®
 informazioni per gli operatori sanitari
<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-antivirali-oraliper-covid-19>

Recentemente sono stati resi disponibili tre antivirali (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir e molnupiravir) per il trattamento di soggetti adulti con COVID-19 che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19.

Il paziente **non deve essere ospedalizzato** a causa di COVID-19, deve presentare una forma di **grado lieve-moderato** e almeno uno fra i seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa:

- Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva
- Insufficienza renale cronica
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
- Immunodeficienza primaria o acquisita
- Obesità (BMI ≥ 30)
- Malattia cardio-cerebrovascolare (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia, ipertensione con concomitante danno d'organo, ictus)
- Diabete mellito non compensato (HbA1c > 9.0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
- Età > 65 anni
- Epatopatia cronica
- Emoglobinopatie
- Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative

Il **remdesivir** è un farmaco antivirale (profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina), già autorizzato da EMA per il trattamento del COVID-19 con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare, ha ottenuto a dicembre 2021 l'autorizzazione per l'estensione di indicazione relativa al trattamento del COVID-19 negli "adulti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa".

Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi.

Il dosaggio raccomandato di remdesivir negli adulti è:

- giorno 1: singola dose di carico di remdesivir 200 mg somministrata tramite infusione endovenosa
- dal giorno 2 in poi: 100 mg somministrati una volta al giorno tramite infusione endovenosa.

La durata totale del trattamento deve essere di 3 giorni.

I pazienti devono essere monitorati durante il trattamento con remdesivir. La somministrazione del farmaco in ambiente ambulatoriale deve essere monitorata secondo la pratica locale. L'utilizzo deve avvenire in condizioni in cui è possibile trattare le reazioni di ipersensibilità severe, inclusa l'anafilassi.

Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti è prevista la compilazione di un registro web AIFA.

Paxlovid® (**nirmatrelvir-ritonavir**) è il primo farmaco antivirale orale ad essere stato autorizzato da EMA per il trattamento del COVID-19 in soggetti adulti, non ospedalizzati e ad alto rischio di sviluppare una malattia grave da COVID-19. Il medicinale contiene due principi attivi, nirmatrelvir e ritonavir, presenti in due compresse distinte: nirmatrelvir agisce riducendo la capacità del SARS-CoV-2 di replicarsi nell'organismo, mentre ritonavir (farmaco già da tempo utilizzato nel trattamento dell'infezione da HIV) non ha attività antivirale ma funziona da booster farmacologico prolungando l'azione di nirmatrelvir.

Paxlovid® deve essere somministrato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19, non oltre 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Il trattamento consiste nell'assunzione di due compresse di nirmatrelvir e una compressa di ritonavir, due volte al giorno, per 5 giorni.

Per le avvertenze e precauzioni d'impiego si veda il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto - RCP

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf).

Si richiama l'attenzione dei prescrittori sulla necessità di indagare in maniera accurata l'anamnesi farmacologica del paziente in quanto il ritonavir ha importanti interazioni farmacologiche con molti farmaci, in relazione alle quali nelle informazioni sul prodotto di Paxlovid sono state incluse avvertenze e raccomandazioni. Per un ulteriore supporto nella valutazione delle possibili interazioni farmacologiche si consiglia di consultare il sito: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

Il **molnupiravir** è un farmaco antivirale (profarmaco metabolizzato all'analogo ribonucleosidico N-idrossicitidina), non ancora autorizzato da EMA, ma reso disponibile ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 26 novembre 2021).

Molnupiravir deve essere somministrato il prima possibile dopo la conferma di diagnosi di COVID-19, non oltre 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

	<p>La dose raccomandata di molnupiravir è di 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.</p> <p>Per le avvertenze e precauzioni d'impiego si vedano le informazioni per gli operatori sanitari (https://www.aifa.gov.it/uso-degli-antivirali-orali-per-covid-19). Si richiama l'attenzione sulla necessità di seguire appropriate misure contraccettive.</p> <p><u>Nelle donne potenzialmente fertili</u> utilizzare un metodo di contraccezione efficace (che includa necessariamente un metodo di barriera), per l'intera durata del trattamento e per almeno 4 giorni dopo la fine del trattamento stesso.</p> <p><u>Negli uomini, partner di donna potenzialmente fertile</u>, la contraccezione deve avvenire per l'intera durata del trattamento e per almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento con molnupiravir.</p> <p>Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti a 30 giorni è prevista la compilazione di un registro web AIFA, inoltre, non essendo il farmaco autorizzato da EMA, ma disponibile in Italia tramite procedura emergenziale, è prevista la firma del consenso informato da parte del paziente.</p>
<p>Anticorpi Monoclonali</p> <p>bamlanivimab/etesevimab informazioni per gli operatori sanitari https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</p> <p>casirivimab/imdevimab – Ronapreve® (600/600 mg) informazioni per gli operatori sanitari https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</p> <p>sotrovimab – Xevudy® informazioni per gli operatori sanitari https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</p>	<p>Gli anticorpi monoclonali disponibili in Italia sono: l'associazione casirivimab/imdevimab, l'associazione bamlanivimab/etesevimab e il sotrovimab.</p> <p>Gli anticorpi monoclonali casirivimab/imdevimab e il sotrovimab sono stati autorizzati dall'EMA, mentre l'associazione bamlanivimab/etesevimab, è stata resa disponibile ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 6 febbraio 2021 e del 12 luglio 2021).</p> <p>La popolazione candidabile alla terapia con i tre trattamenti è rappresentata da soggetti di età pari o superiore a 12 anni (e almeno 40 Kg), positivi al SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato e che sono ad alto rischio di COVID-19 severa. Tra i possibili fattori di rischio si includono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva • Insufficienza renale cronica • Broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2) • Immunodeficienza primaria o acquisita • Obesità (BMI ≥ 30) • Malattia cardio-cerebrovascolare (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia, ipertensione con concomitante danno d'organo, ictus) • Diabete mellito non compensato (HbA1c > 9.0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche • Età > 65 anni • Epatopatia cronica

- Emoglobinopatie
- Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.

COVID-19 deve essere di recente insorgenza (comunque da non oltre 7 giorni). Il trattamento è possibile oltre i sette giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.

Per tutti i tre trattamenti è prevista un'unica somministrazione ai seguenti dosaggi:

- bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1.400 mg) per via EV
- casirivimab (600 mg) + imdevimab (600 mg) per via EV; l'associazione può essere somministrata alla stessa posologia per via sottocutanea, qualora la somministrazione endovenosa non sia fattibile e comporti un ritardo nel trattamento.
- sotrovimab (500 mg) per via EV

Per le modalità e la durata si vedano le informazioni per gli operatori sanitari (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>).

La somministrazione deve essere monitorata fino ad un'ora dopo il termine dell'infusione da parte di un operatore sanitario adeguatamente formato ed in grado di gestire eventuali reazioni avverse gravi.

Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti a 30 giorni è prevista la compilazione di un registro web AIFA. Per l'associazione bamlanivimab/etesevimab, non ancora autorizzato da EMA, ma disponibile in Italia tramite procedura emergenziale, è inoltre prevista la firma del consenso informato da parte del paziente.

L'efficacia degli anticorpi monoclonali potrebbe essere ridotta nei confronti di alcune varianti virali; di questo si dovrà tener conto in sede di scelta terapeutica anche in relazione alla situazione epidemiologica locale. In particolare, tutti gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 disponibili in Italia (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab) mantengono una adeguata attività antivirale nei confronti delle varianti alfa (lignaggio B.1.1.7) e delta (lignaggio B.1.617.2), mentre l'attività neutralizzante della combinazione bamlanivimab/etesevimab, differentemente dagli altri anticorpi monoclonali disponibili (casirivimab/imdevimab e sotrovimab), è assente nei confronti delle varianti beta (B.1.351) e gamma (P.1).

I dati relativi all'efficacia sulla variante omicron indicano una sostanziale inefficacia delle combinazioni bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab nei confronti della sottovariante BA.1, rispetto alla quale invece sotrovimab sembra mantenere un'adeguata efficacia. Per contro, anche sotrovimab ha una ridotta capacità neutralizzante nei confronti della sottovariante BA.2, rispetto alla quale invece stanno emergendo dati di una seppur residuale attività di casirivimab/imdevimab.

In generale, in base all'avanzamento delle conoscenze, delle disponibilità diagnostiche, delle eventuali difficoltà logistico-organizzative e della situazione epidemiologica potrà essere considerata l'opportunità di

	<p>determinare la variante virale implicata nell'infezione prima di decidere su quale anticorpo o combinazione di anticorpi monoclonali orientare la scelta terapeutica.</p> <p>Si sottolinea che questi dati sono in costante evoluzione e che pertanto l'indicazione all'uso di specifici anticorpi monoclonali potrà variare nel tempo in funzione della variante di SARS-CoV-2 prevalente nel Paese e della sua sensibilità ai diversi prodotti disponibili.</p>
<p>Corticosteroidi</p> <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p>	<p>L'uso dei corticosteroidi è raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno. Tale raccomandazione si basa sul fatto che attualmente esistono evidenze di un benefico clinico di tali farmaci solo in questo setting di pazienti/fase di malattia. Si sottolinea, inoltre, che nella fase iniziale della malattia (nella quale prevalgono i fenomeni connessi alla replicazione virale) l'utilizzo del cortisone potrebbe avere un impatto negativo sulla risposta immunitaria sviluppata.</p> <p>L'uso dei corticosteroidi a domicilio può essere considerato nei pazienti che presentano fattori di rischio di progressione di malattia verso forme severe, in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia e qualora non sia possibile nell'immediato il ricovero per sovraccarico delle strutture ospedaliere.</p> <p>Lo studio che ha dimostrato la riduzione di mortalità con basse dosi di corticosteroidi ha utilizzato il desametasone al dosaggio di 6 mg per un massimo di 10 giorni. Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti (metilprednisolone 32 mg, prednisone 40mg, idrocortisone 160mg).</p> <p>È importante, infine, ricordare che in molti soggetti con malattie croniche l'utilizzo del cortisone può determinare importanti eventi avversi che rischiano di complicare il decorso della malattia virale. Valga come esempio a tutti noto, quello dei soggetti diabetici in cui sia la presenza di un'infezione, sia l'uso del cortisone possono gravemente destabilizzare il controllo glicemico.</p>
<p>Eparine</p> <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p>	<p>L'uso delle eparine (solitamente le eparine a basso peso molecolare) nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali linee guida e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità.</p> <p>L'utilizzo routinario delle eparine non è raccomandato nei soggetti non ospedalizzati e non allettati a causa dell'episodio infettivo, in quanto non esistono evidenze di un benefico clinico in questo setting di pazienti / fase di malattia. Nel caso di soggetto allettato possono essere usati i dosaggi profilattici dei vari composti eparinici disponibili.</p> <p>È importante ricordare che l'infezione da SARS-CoV-2 non rappresenta una controindicazione a continuare la terapia anticoagulante orale (con AVK o NAO) o la terapia antiaggregante anche doppia già in corso.</p>

FARMACI NON RACCOMANDATI PER IL TRATTAMENTO DEL COVID-19

Antibiotici Scheda AIFA Informativa (relativa ad azitromicina): https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19	L'utilizzo di antibiotici non è raccomandato per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2. Recenti studi clinici randomizzati ben condotti (che nella maggior parte dei casi valutavano l'efficacia dell'azitromicina) hanno dimostrato che l'utilizzo di un antibiotico, da solo o associato ad altri farmaci, con particolare riferimento all'idrossiclorochina, non modifica il decorso clinico della malattia. L'uso di un antibiotico può essere considerato solo quando si sospetta la presenza di una sovrapposizione batterica, in rapporto al quadro clinico generale del paziente. Un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può inoltre determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero compromettere la risposta a terapie antibiotiche future.
Idrossiclorochina Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19	L'utilizzo di cloroquina o idrossiclorochina non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione. Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono per una sostanziale inefficacia del farmaco a fronte di un aumento degli eventi avversi, seppure non gravi. Ciò rende negativo il rapporto fra i benefici e i rischi dell'uso di questo farmaco.
Lopinavir / ritonavir Darunavir / ritonavir o cobicistat Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19	L'utilizzo di lopinavir / ritonavir o darunavir / ritonavir o cobicistat non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione. Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono tutti per un'inefficacia di questi approcci farmacologici.
<p>Le raccomandazioni fornite riflettono la letteratura e le indicazioni esistenti e verranno aggiornate in relazione alla rapida evoluzione delle evidenze scientifiche. Per un maggiore dettaglio sulle singole schede è possibile consultare il sito istituzionale dell'AIFA al seguente link: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19.</p> <p>Dalle linee di indirizzo fornite è esclusa l'ossigenoterapia che rappresenta un presidio terapeutico essenziale in presenza di insufficienza respiratoria e per il cui corretto utilizzo si rimanda alle raccomandazioni specifiche. In aggiunta a tali raccomandazioni occorre precisare che i soggetti in trattamento cronico (ad esempio con antipertensivi, ACE-inibitori o statine) è raccomandato che proseguano il loro trattamento fino a differenti disposizioni del proprio medico. I soggetti in trattamento immunosoppressivo cronico in ragione di un precedente trapianto di organo solido piuttosto che per malattie a patogenesi immunomediata, potranno proseguire il trattamento farmacologico in corso a meno di diversa indicazione da parte dello specialista curante.</p>	