

RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI
per la gestione domiciliare di COVID-19
Vers. 10 – Agg. 10/03/2023

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>

Sono attualmente autorizzati da EMA due antivirali (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir) 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, che ha ottenuto a dicembre 2021 l'autorizzazione per l'estensione di indicazione relativa al trattamento del COVID-19 nei soggetti "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/>.

Per il medicinale Paxlovid è prevista una duplice modalità di prescrizione:

- da parte dello specialista del centro COVID mediante registro web AIFA e distribuzione diretta da parte delle Aziende Sanitarie identificate dalle Regioni
- da parte del MMG mediante ricetta dematerializzata e compilazione del Piano Terapeutico AIFA web e dispensazione attraverso le farmacie di prossimità mediante distribuzione per conto.

<p>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>tixagevimab/cilgavimab - Evushled® informazioni per gli operatori sanitari https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</p>	<p>Gli anticorpi monoclonali disponibili in Italia, autorizzati da EMA per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 nei soggetti ad alto di rischio di progressione a malattia severa, sono: l'associazione casirivimab/imdevimab, il sotrovimab, e l'associazione tixagevimab/cilgavimab.</p> <p>Nelle prime fasi dell'epidemia era stata resa disponibile l'associazione bamlanivimab/etesevimab, ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 6 febbraio 2021 e del 12 luglio 2021), la cui autorizzazione alla distribuzione in emergenza è cessata in data 31 luglio 2022.</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"> • età >65 anni; • avere un indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) ≥30, oppure >95% percentile per età e per genere; • insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi; • diabete mellito non controllato (HbA1c ≥9.0% o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche; • immunodeficienza primitiva o secondaria; • malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo) • 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); • Epatopatia cronica • Emoglobinopatie • Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative. <p>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.</p> <p>Per tutte le tipologie di trattamento è prevista un'unica somministrazione ai seguenti dosaggi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 - tixagevimab (300 mg)/cilgavimab (300 mg) per via IM, con due iniezioni separate e sequenziali. <p>Per le modalità e la durata si vedano le informazioni per gli operatori sanitari (https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali).</p>
--	---

	<p>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.</p> <p>Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti a 30 giorni è prevista la compilazione di un registro web AIFA.</p> <p>L’efficacia degli anticorpi monoclonali può 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, per la quale si rimanda alle <i>flash survey</i> periodicamente pubblicate dall’ISS. Pur non essendo disponibili studi clinici pubblicati, esistono evidenze da studi <i>in vitro</i> che valutano l’efficacia neutralizzante dei diversi anticorpi monoclonali. Per avere una visione d’insieme aggiornata dell’efficacia <i>in vitro</i> nei confronti delle diverse varianti si raccomanda di consultare il sito della Stanford University (Stanford University’s Coronavirus Antiviral & Resistance Database; https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/), aggiornato in tempo reale e utilizzato come riferimento anche dai principali organismi internazionali. Nell’interpretazione di questi dati occorre considerare che altre caratteristiche intrinseche (quali ad esempio quelle legate alle capacità effettrici dei diversi anticorpi) potrebbero avere un impatto sull’efficacia clinica rispetto alle varianti attualmente prevalenti.</p> <p>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 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-</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 beneficio 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>della-malattia-covid19</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 beneficio 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>
<p>FARMACI NON RACCOMANDATI PER IL TRATTAMENTO DEL COVID-19</p>	
<p>Molnupiravir – Lagevrio®</p>	<p>Il molnupiravir, un farmaco antivirale (profarmaco metabolizzato all'analogo ribonucleosidico N-idrossicitidina), era stato inizialmente reso disponibile tramite autorizzazione alla distribuzione in emergenza ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 26 novembre 2021 e successive proroghe).</p> <p>A seguito del parere negativo formulato dal CHMP per la mancata dimostrazione di un beneficio clinico in termini di riduzione della mortalità e dei ricoveri ospedalieri, in data 10/03/2023 l'Agenzia ha sospeso l'utilizzo del farmaco.</p>

<p>Antibiotici</p> <p>Scheda AIFA Informativa (relativa ad azitromicina): https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p>	<p>L'utilizzo di antibiotici non è raccomandato per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Idrossiclorochina</p> <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p>	<p>L'utilizzo di cloroquina o idrossiclorochina non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.</p> <p>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.</p>
<p>Lopinavir / ritonavir Darunavir / ritonavir o cobicistat</p> <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p>	<p>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.</p> <p>Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono tutti per un'inefficacia di questi approcci farmacologici.</p>
<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>	