

"FARMAINFORMA"

Informazione sui Farmaci e la Farmacovigilanza - II Numero Speciale Dicembre 2021

TERAPIA FARMACOLOGICA DEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA SARS-CoV-2 NEL SETTING OSPEDALIERO

Sulla base delle numerose evidenze scientifiche accumulate negli ultimi mesi di pandemia COVID-19 per il trattamento dei soggetti ospedalizzati con COVID-19, anche con variante Delta e Omicron, **l'attuale standard di cura è rappresentato sostanzialmente dall'utilizzo di corticosteroidi ed eparina e Anticorpi Monoclonali** (Det. R.L. G12450 del 13/10/2021).

Il presente documento si presenta come uno schema riepilogativo delle terapie farmacologiche nel paziente ospedalizzato con COVID-19, tratto dalle Schede informative AIFA sui farmaci utilizzabili nel setting ospedaliero.

DESAMETASONE	
Popolazione eleggibile	<p>➔ Soggetti ospedalizzati con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno, in presenza o meno di ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva).</p> <p>Sulla base delle attuali conoscenze, nella popolazione suddetta l'uso dei corticosteroidi dovrebbe essere considerato uno standard di cura in quanto è l'unico trattamento che ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità.</p> <p>Per quanto riguarda la tipologia di corticosteroide, sebbene le evidenze più robuste siano state ottenute con il desametasone, è ipotizzabile un effetto di classe.</p>
Posologia	<p>Per il desametasone il dosaggio raccomandato negli adulti e negli adolescenti è di 6 mg una volta al giorno per un massimo di 10 giorni. Il desametasone può essere assunto per via orale o somministrato tramite iniezione o infusione (flebo) in vena.</p> <p>Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti, in particolare, le linee-guida IDSA e l'AR-CHMP suggeriscono:</p> <ul style="list-style-type: none"> metilprednisolone 32 mg prednisone: 40 mg idrocortisone: 160 mg
Prescrivibilità	I corticosteroidi non sono soggetti a limitazioni della prescrizione negli usi autorizzati.
Avvertenze	<p>In generale, i corticosteroidi devono essere usati con cautela in presenza di: colite ulcerosa aspecifica con pericolo di perforazione; ascessi o altre infezioni piogeniche; diverticolite; anastomosi intestinali recenti; ulcera peptica in atto o latente; insufficienza renale; ipertensione; osteoporosi; miastenia grave, glaucoma.</p> <p>Per ulteriori informazioni si rimanda alle schede tecniche.</p>
Principali interazioni	<p>Desametasone è un moderato induttore del citocromo CYP3A4. La somministrazione concomitante con altri farmaci metabolizzati da CYP3A4 può aumentarne la clearance, con conseguente diminuzione delle concentrazioni plasmatiche.</p> <p>Si ricorda che la somministrazione concomitante di remdesivir e corticosteroidi non è stata formalmente studiata.</p> <p>Per una disamina completa si rimanda alle rispettive schede tecniche.</p>

EPARINE	
Popolazione eleggibile	<p>L'utilizzo delle eparine può prevedere due differenti condizioni:</p> <p>➔ Uso a dosaggio profilattico (in accordo alle rispettive indicazioni registrate)</p> <p>L'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi tromboembolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali LG in assenza di controindicazioni. Ciò si applica, in presenza delle caratteristiche suddette, sia in pazienti ricoverati, sia nei pazienti</p>

	<p>gestiti a domicilio o nell'ambito di case di riposo o RSA. Tale uso può essere considerato uno standard di cura.</p> <p>➡ Uso a dosi intermedie/alte L'uso a dosi intermedie/terapeutiche nei casi gravi di COVID-19, classificabili nella fase IIB o III dell'evoluzione clinica della malattia, può essere considerato valutando il rapporto fra i benefici e i rischi nel singolo paziente. In particolare, livelli di D-dimero molto superiori alla norma (4-6 volte) e/o un punteggio dello score SIC ≥ 4, della ferritina elevata (>1000 mcg/L) o un BMI elevato (>30) sembrano essere elementi identificativi di condizioni nelle quali l'utilizzo di dosi intermedie/elevate correla con il beneficio clinica, nonostante non esistano prove da RCT.</p>
Posologia	<p>La dose utilizzata dipenderà comunque dal farmaco scelto e dalle caratteristiche del paziente e dovrà tenere conto di quanto indicato nella scheda tecnica del singolo farmaco. Ad esempio, per l'Enoxaparina l'uso a dosaggio profilattico prevede la posologia di 4.000 UI/die. In presenza di manifestazioni tromboemboliche sospette o confermate si dovranno utilizzare le EBPM o le eparine non frazionate a dosaggio terapeutico e per i tempi opportuni da definire caso per caso. Ad esempio, per l'Enoxaparina l'uso nel trattamento di eventi tromboembolici prevede il dosaggio di 150 UI/kg/die (pz. non complicati, con basso rischio di recidiva di TEV) o di 100 UI/kg x 2v/die (Pz. obesi, con EP sintomatica, patologia tumorale, recidiva di TEV o trombosi prossimale).</p>
Prescrivibilità	Le EBPM non sono soggette a limitazioni della prescrizione negli usi autorizzati.
Avvertenze	<p>Tra gli eventi avversi comuni a tutte le EBPM: emorragia, trombocitopenia, trombocitosi, reazione allergica, cefalea, aumento degli enzimi epatici, orticaria, prurito, eritema, ematomi, dolore o altre reazioni nel sito di iniezione. Per ulteriori informazioni si rimanda alle rispettive schede tecniche.</p>
Principali interazioni	<p>Principali interazioni (da Liverpool Drug Interaction group):</p> <ul style="list-style-type: none"> non sono descritte significative interazioni con farmaci utilizzati in sperimentazione nella CoViD-19. non ne è raccomandato l'uso in concomitanza con altri farmaci anticoagulanti ed è raccomandata cautela in associazione con farmaci antiaggreganti.

CASIRIVIMAB E IMDEVIMAB (unica associazione utilizzabile nei pazienti ospedalizzati per COVID-19)	
Popolazione eleggibile	<p>➡ Pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2</p>
Posologia	La posologia raccomandata è di 1.200 mg di casirivimab e 1.200 mg di imdevimab somministrati in dose singola per via endovenosa.
Prescrivibilità	<p>I pazienti candidabili al trattamento con MAbs anti-SARS-CoV-2, in accordo alla definizione del profilo di rischio, potranno essere individuati presso tutti i reparti COVID. L'associazione casirivimab/imdevimab è sottoposta a Registro di Monitoraggio AIFA ed è prescrivibile a carico del Centro per la somministrazione monoclonali anti COVID-19, individuato per l'Azienda ASL di Frosinone presso la UOC Malattie Infettive dell'Ospedale F. Spaziani. Per ulteriori informazioni circa le modalità di preparazione e somministrazione, si rinvia alle procedure aziendali pubblicate sul portale aziendale.</p>
Avvertenze	<ul style="list-style-type: none"> Ipersensibilità grave, compresa anafilassi Reazioni correlate all'infusione
Interazioni	Non sono stati effettuati studi di interazione. Casirivimab e imdevimab non vengono escreti per via renale o metabolizzati dagli enzimi del CYP450, pertanto sono improbabili interazioni con farmaci concomitanti che siano escreti per via renale o che siano substrati, induttori o inibitori degli enzimi del CYP450.

REMDESIVIR	
Popolazione eleggibile	<p>➡ Soggetti con polmonite da COVID-19 in ossigenoterapia che non richiedono ossigeno ad alti flussi o ventilazione meccanica o ECMO e con insorgenza dei sintomi da meno di 10 giorni.</p> <p>L'uso del remdesivir nella popolazione ammessa alla rimborsabilità potrà essere considerato esclusivamente in casi selezionati, dopo una accurata valutazione del rapporto benefici/rischi.</p>
Posologia	<p>Il dosaggio raccomandato nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg è:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Gli studi finora condotti non hanno evidenziato una differenza in termini di efficacia tra il trattamento a 5 giorni e il trattamento a 10 giorni, sia nei pazienti con malattia moderata sia nella coorte di malattia severa.</p> <p>Per ulteriori informazioni si rimanda alla scheda tecnica del medicinale Veklury®.</p>
Prescrivibilità	Remdesivir è sottoposto a Registro di Monitoraggio AIFA ed è prescrivibile dallo Specialista Infettivologo, Pneumologo o altro clinico operante nei centri individuati dalla Regione per la gestione del COVID-19.
Avvertenze	<ul style="list-style-type: none"> Aumento delle transaminasi Compromissione renale <p>Per ulteriori informazioni si rimanda alla scheda tecnica ed agli studi recentemente pubblicati.</p>
Principali interazioni	<p>Non essendo stati effettuati studi di interazione, si raccomanda la stretta osservazione dei pazienti nei giorni di terapia con remdesivir.</p> <p>A causa dell'antagonismo osservato <i>in vitro</i>, l'utilizzo concomitante di cloroquina fosfato o idrossicloroquina solfato non è raccomandato. Si sottolinea che l'uso di questi ultimi due farmaci non è raccomandato al di fuori dei <i>trials clinici</i>.</p> <p>Non è raccomandato l'uso concomitante di forti induttori enzimatici del CYP450 (ad es. rifampicina), in quanto potrebbero ridurre le concentrazioni plasmatiche di remdesivir.</p> <p>Non sono disponibili dati sulla co-somministrazione con desametasone (substrato del CYP450).</p>

TOCILIZUMAB	
<p>Inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a carico del SSN ai sensi della L. 648/96 (Det. AIFA n. 73543 del 16.06.2021. GU 143 del 17.06.2021)</p>	
Popolazione eleggibile	<p>➡ Trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.</p> <p>In particolare, si considerano candidabili al trattamento con tocilizumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP ≥ 75 mg/L). Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP ≥ 75 mg/L).
Posologia	Il dosaggio raccomandato di tocilizumab nei pazienti adulti e di pari a 8 mg/kg, da somministrare mediante infusione endovenosa della durata di 60 minuti.

	In assenza di miglioramento clinico dei segni e dei sintomi dopo la prima dose, può essere somministrata una seconda dose ad un intervallo minimo di almeno 8 ore. Non sono consigliate dosi superiori a 800 mg per infusione. Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica del medicinale RoActemra®.
Prescrivibilità	Tocilizumab (RoActemra®) è un farmaco ospedaliero con prescrizione limitativa. Per l'indicazione ammessa alla rimborsabilità in L. 648/96, la prescrizione è limitata ai clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19.
Avvertenze	<ul style="list-style-type: none"> ■ Infezioni attive in atto (diverse da COVID-19) che potrebbero peggiorare con l'utilizzo di tocilizumab ■ storia di ulcerazione intestinale o diverticolite ■ epatopatia attiva e compromissione epatica Per ulteriori informazioni si rimanda alla scheda tecnica.
Principali interazioni (da scheda tecnica)	Quando si inizia o si interrompe la terapia con tocilizumab, i pazienti in trattamento con medicinali il cui dosaggio deve essere aggiustato su base individuale e che sono metabolizzati mediante CYP450 3A4, 1A2 o 2C9 (quali metilprednisolone, desametasone, (con la possibilità della sindrome da sospensione del glucocorticoide orale), atorvastatina, bloccanti dei canali del calcio, teofillina, warfarin, fenprocumone, fenitoina, ciclosporina o benzodiazepine) devono essere monitorati, poiché potrebbe essere necessario un incremento della loro dose per mantenere l'effetto terapeutico. In considerazione della sua lunga emivita ($t_{1/2}$) di eliminazione, l'effetto di tocilizumab sull'attività dell'enzima CYP450 può persistere per diverse settimane dopo l'interruzione della terapia.

ANAKINRA Inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a carico del SSN ai sensi della L. 648/96 (Det. AIFA n. 114586 del 30.09.2021. GU 237 del 04.10.2021)	
Popolazione eleggibile	Alla luce delle attuali conoscenze, si ritiene che l'utilizzo di anakinra possa essere consentito limitatamente al ➡ Trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con $pO_2/FiO_2 > 150$, e non sottoposti a CPAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) $\geq 6ng/ml$, nel caso di carenza del medicinale tocilizumab, accertata tramite l'inclusione nella lista di farmaci temporaneamente carenti (Det. AIFA 114586/2021). Non è consentita la co-somministrazione con altri inibitori delle interleuchine o con JAK-inibitori.
Posologia	Il dosaggio raccomandato di anakinra nei pazienti adulti è pari a 100 mg somministrati una volta al giorno per 10 giorni tramite iniezione sottocutanea. Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica del medicinale Kineret®.
Prescrivibilità	Anakinra (Kineret®) è un farmaco ospedaliero con prescrizione limitativa. Per l'indicazione ammessa alla rimborsabilità in L. 648/96 la prescrizione è limitata ai clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19.
Avvertenze	<ul style="list-style-type: none"> ■ Neutropenia e infezioni gravi ■ Eventi epatici Per ulteriori informazioni si rimanda alla scheda tecnica.
Principali interazioni	Il trattamento concomitante di anakinra e antagonisti del TNF-alfa non è raccomandato. La formazione di enzimi CYP450 viene soppressa da livelli aumentati di citochine (ad es. IL-1) durante l'infiammazione cronica. Pertanto, è possibile prevedere che per un antagonista del recettore dell'IL-1, come l'anakinra, la formazione di enzimi CYP450 sia normalizzata durante il trattamento. Questo evento sarebbe clinicamente significativo per i substrati del CYP450 con un ristretto indice terapeutico (ad es. warfarin e fenitoina). Dopo l'inizio o la fine del trattamento con Kineret nei pazienti che assumono questi tipi di medicinali, può essere significativo considerare il monitoraggio terapeutico dell'effetto o della concentrazione di questi prodotti ed è possibile che sia necessario aggiustare la dose individuale del medicinale.






BARICITINIB Inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a carico del SSN ai sensi della L. 648/96 (Det. AIFA n. 114587 del 30.09.2021. GU 237 del 04.10.2021)	
Popolazione eleggibile	<p>Alla luce delle attuali conoscenze, nonché della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L. 648/96 per la medesima indicazione, il baricitinib può essere usato per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, nel caso di carenza del medicinale tocilizumab, accertata tramite l'inclusione nella lista di farmaci temporaneamente carenti (Det. AIFA n. 114587/2021).</p> <p>In particolare, si considerano candidabili al trattamento con baricitinib i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:</p> <p>➔ Pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP≥75 mg/L).</p> <p>Non è consentita la co-somministrazione con inibitori delle interleuchine o con altri JAK-inibitori.</p>
Posologia	<p>Il dosaggio raccomandato di baricitinib nei pazienti adulti è pari a 4 mg somministrati <i>per os</i> una volta al giorno per una durata massima di 14 giorni (o fino a dimissione dall'ospedale per risoluzione clinica, se antecedente).</p> <p>Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica del medicinale Olumiant®, in particolare il dosaggio di Olumiant® dipende dai valori di eGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> se eGFR 30-<60 mL/min/1.73m²: 2 mg PO QD se eGFR <30 mL/min/1.73m²: non somministrare
Prescrivibilità	<p>Baricitinib (Olumiant®) è un farmaco ospedaliero con prescrizione limitativa. Per l'indicazione ammessa alla rimborsabilità in L. 648/96 la prescrizione è limitata ai clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19.</p>
Avvertenze	<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia e infezioni gravi Eventi epatici Diverticolite e rischio di perforazione gastrointestinale Tromboembolismo venoso <p>Per ulteriori informazioni si rimanda alla scheda tecnica.</p>
Principali interazioni	<p>Il trattamento concomitante di baricitinib con DMARD biologici, biologici immunomodulanti o con altri inibitori delle Janus chinasi (JAK) e con antagonisti del TNF-alfa non è raccomandato.</p>

SARILUMAB Inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a carico del SSN ai sensi della L. 648/96 (Det. AIFA n. 114588 del 30.09.2021. GU 237 del 04.10.2021)	
Popolazione eleggibile	<p>Alla luce delle attuali conoscenze si ritiene che sarilumab possa essere utilizzato in alternativa a tocilizumab quando quest'ultimo non fosse disponibile, per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica nel caso di carenza del medicinale tocilizumab, accertata tramite l'inclusione nella lista di farmaci temporaneamente carenti (Det. AIFA n. 114588/2021).</p> <p>In particolare, si considerano candidabili al trattamento con sarilumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:</p> <p>➔ Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono</p>

	<p>ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L).</p> <p>➡ Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessita di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L).</p> <p>Non è consentita la co-somministrazione con altri inibitori delle interleuchine o con JAK-inibitori.</p>
Posologia	<p>Il dosaggio raccomandato di sarilumab per il trattamento del COVID nei pazienti adulti è pari a 400 mg da somministrare mediante infusione endovenosa della durata di almeno 60 minuti.</p> <p><i>Sarilumab è disponibile come siringa preriempita. Per una dose da 400 mg due siringhe preriempite da 200 mg devono essere iniettate in una sacca per infusione da 100 ml di cloruro di sodio 0,9% (capovolgere la sacca almeno 10 volte per garantire un'accurata miscelazione).</i></p>
Prescrivibilità	<p>Sarilumab (Kevzara®) è un farmaco ospedaliero con prescrizione limitativa. Per l'indicazione ammessa alla rimborsabilità in L648/96 la prescrizione è limitata ai clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19.</p>
Avvertenze	<ul style="list-style-type: none"> ■ Infezioni attive in atto (diverse da COVID-19) che potrebbero peggiorare con l'utilizzo di sarilumab ■ Tubercolosi latente o attiva ■ Neutropenia (neutrofili $<2 \times 10^9/L$) e piastrinopenia (piastrine $<150 \times 10^3/\mu L$) ■ Storia di ulcerazione intestinale o diverticolite ■ Epatopatia attiva e compromissione epatica <p>Per ulteriori informazioni si rimanda alla scheda tecnica.</p>
Principali interazioni	<p>Il blocco della segnalazione dell'IL-6 da parte di antagonisti del recettore α dell'interleuchina 6 (IL6Rα) quale sarilumab può invertire l'effetto inibitorio dell'IL-6 e ripristinare l'attività del CYP, portando a concentrazioni alterate dei medicinali. La modulazione dell'effetto dell'IL-6 sugli enzimi CYP da parte di sarilumab può essere clinicamente rilevante per i substrati del CYP con uno stretto indice terapeutico, nei quali la dose viene regolata individualmente. Al momento dell'avvio o dell'interruzione della terapia con Kevzara in pazienti trattati con prodotti medicinali che siano substrato del CYP, è necessario effettuare un monitoraggio terapeutico dell'effetto (ad es. warfarin) o della concentrazione del farmaco (ad es. teofillina) e la dose individuale del prodotto medicinale deve essere regolata secondo necessita.</p> <p>Va esercitata cautela nei pazienti che iniziano il trattamento con Kevzara mentre è in corso la terapia con substrati del CYP3A4 (ad es. contraccettivi orali o statine), dato che Kevzara può invertire l'effetto inibitorio dell'IL-6 e ripristinare l'attività del CYP3A4, portando a una riduzione dell'esposizione al farmaco e dell'attività del farmaco substrato del CYP3A4</p>

**LINEE DI INDIRIZZO AIFA SULLE PRINCIPALI CATEGORIE DI FARMACI
DA UTILIZZARE IN AMBITO OSPEDALIERO**

Farmaco		Note
Desametasone	●	Standard di cura in soggetti che necessitano di ossigenoterapia supplementare (con o senza ventilazione meccanica)
Eparine a basso peso molecolare a dosaggio profilattico	●	Uso raccomandato, in assenza di controindicazioni specifiche, nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità. Nelle fasi avanzate della malattia per contenere gli effetti sulla coagulazione della tempesta citochinica le più recenti evidenze di letteratura indicano che l'utilizzo di dosi profilattiche potrebbe essere preferito rispetto a dosi intermedie/terapeutiche.
Eparine a basso peso molecolare a dosaggio intermedio/alto	●	Uso raccomandato nel trattamento di fenomeni trombotici o trombo embolici del sistema venoso o arterioso. In tale caso le EBPM (e le eparine non frazionate) dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche secondo le indicazioni registrate.
Casirivimab e imdevimab (al dosaggio 1.200/1.200 mg)	● ●	Pur non rappresentando uno standard di cura consolidato, l'uso di tali farmaci è raccomandato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2.
Remdesivir	●	Uso da considerare solo in casi selezionati di soggetti in ossigenoterapia standard (a bassi flussi) e con insorgenza di sintomi <10 giorni.
Tocilizumab	●	Uso da considerare solo in pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti: <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP ≥ 75 mg/L). • Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP ≥ 75 mg/L).
Anakinra	●	Uso da considerare per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con pO ₂ /FiO ₂ > 150, e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) ≥ 6ng/ml.

Baricitinib		Uso da considerare, alla luce della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, in pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP \geq 75 mg/L).
Sarilumab		Uso da considerare, alla luce della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica. In particolare, si considerano candidabili al trattamento con sarilumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti: <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L). • Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP \geq 75 mg/L).
Idrossiclorochina/clorochina +/- antibiotico-terapia		Non raccomandato nella pratica clinica**
Lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir		Non raccomandato nella pratica clinica***
Uso routinario di antibiotici		Non raccomandato
<p>Legenda: verde = standard di cura; giallo = utilizzabile in casi selezionati; rosso = non raccomandato nella pratica clinica * l'utilizzo è possibile solo nell'ambito di studi clinici ** l'utilizzo è possibile solo nell'ambito di studi clinici sul territorio *** Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</p>		

Gentile Dottoressa/Dottore,

in questa delicata fase nella quale è iniziata la vaccinazione anti SARS-Cov-2 presso la popolazione, chiediamo il Suo supporto qualora venisse a conoscenza di **eventuali sospette reazioni avverse verificatesi a seguito della somministrazione dei vaccini**.

Tale strumento risulta indispensabile, al fine di confermare un rapporto rischio/beneficio favorevole nelle reali condizioni di impiego dei vaccini anti SARS-Cov-2.

Dovranno essere segnalate tutte le reazioni avverse, siano esse attese che inattese, gravi o non gravi, entro 36 ore dal verificarsi dell'evento, osservate direttamente o riferite dall'assistito, così come disposto nel Decreto del Ministero della Salute del 30/04/2015.

Si ricorda, inoltre, che **nella segnalazione di eventuali reazioni avverse al vaccino anti-SARS-Cov-2 dovrà obbligatoriamente essere indicato il numero di lotto del vaccino somministrato**, reperibile sulla scheda di vaccinazione in possesso del paziente.

RIFERIMENTI UTILI PER L'INVIO DI SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Sul Portale Intranet aziendale <http://192.168.0.25> e sul sito Internet <http://www.asl.fr.it/> alla sezione farmacovigilanza è disponibile la

**SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA
per Operatori Sanitari.**

Una volta compilata, la scheda potrà essere inviata a mezzo posta elettronica ai seguenti indirizzi mail:

farmacovigilanza@aslfrosinone.it - uocfarmacia@aslfrosinone.it

UOC Farmacia Azienda ASL Frosinone via A. Fabi 03100 Frosinone - Tel. 0775/8822303

Bibliografia

Schede informative sui farmaci utilizzati per emergenza COVID-19 e relative modalità di prescrizione
(<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>)

SITI CONSIGLIATI: <http://www.asl.fr.it/farmacovigilanza> - <http://192.168.0.25/farmacovigilanza> Il presente documento è consultabile sul portale Intranet aziendale alla sezione Farmainforma e sul sito www.asl.fr.it/farmainforma-news

U.O.C. FARMACIA

DIRETTORE: Dr. Fulvio Ferrante

GRUPPO di LAVORO: Dr.ssa Alessandra Iadecola, Dr. Augusto Cosacco, Dr.ssa M. Lorena Marziale