



VIA MAIL
SITO sì
IFO sì

**Ai Presidenti degli Ordini
dei farmacisti**

**Ai Componenti
il Comitato Centrale**

Loro Sedi

Si informa che, nell'ambito dell'emergenza COVID-19, in data 1 aprile u.s., l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato sul proprio sito le schede informative aggiornate relative ai farmaci utilizzati per COVID-19 e alle rispettive modalità di prescrizione.

L'AIFA ha ribadito quanto sia necessario effettuare delle sperimentazioni cliniche poiché la mancanza di dati di efficacia richiede un protocollo di studio definito al fine di garantire la sicurezza dei pazienti e l'eticità della prescrizione.

Per tale ragione, sono state predisposte dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'Agenzia le schede informative relative ai farmaci Darunavir/cobicistat (all.1), Idrossiclorochina (all.2) e Lopinavir/ritonavir (all.3), tutti utilizzati nella terapia dei pazienti COVID 19 al di fuori delle indicazioni ufficialmente registrate (*off-label*) per i quali l'AIFA ha adottato, con procedura urgente provvedimenti, atti a non ostacolare l'accesso poiché già presenti in protocolli nazionali e internazionali.

In particolare, si ritiene opportuno precisare di non raccomandare l'associazione di idrossiclorochina e lopinavir/ritonavir o darunavir/cobicistat poiché, a fronte di evidenze ancora incerte di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione, indicano un rischio di potenziamento degli effetti tossici quando tali farmaci sono somministrati insieme.

Le suddette schede, elaborate tenuto conto delle più recenti evidenze disponibili al momento, rendono espliciti gli indirizzi terapeutici e riportano le prove di efficacia e sicurezza oggi disponibili, le interazioni e le modalità d'uso raccomandabili nei pazienti.

Per ogni ulteriore informazione è possibile consultare il sito al seguente link:
<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/schede-informative-sui-farmaci-utilizzati-per-emergenza-covid-19-e-relative-modalità-di-prescrizione>

Cordiali saluti.

Roma, 3 aprile 2020

All. 3

Federazione Ordini Farmacisti Italiani

00185 ROMA – VIA PALESTRO, 75 – TELEFONO (06) 4450361 – TELEFAX (06) 4941093

CODICE FISCALE n° 00640930582

PEC: posta@pec.fofi.it - e-mail: posta@fofi.it - sito: www.fofi.it

Darunavir/cobicistat nella terapia dei pazienti adulti con COVID 19

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID 19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

L'uso *off-label* è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi di seguito riportati.

Inquadramento

Darunavir/cobicistat (Rezolsta® cp da 800 /150 mg)

È un inibitore delle proteasi boosterato con cobicistat. Cobicistat ne migliora il profilo farmacocinetico e inibendo il citocromo P450 isoenzima 3A4 rallenta il metabolismo di darunavir ed incrementa la sua esposizione farmacologica. L'associazione ha dimostrato la sua efficacia nell'ambito della ART per il trattamento dell'HIV.

Perché alcune fonti indicano darunavir/cobicistat come il farmaco utile nella cura di COVID-19?

Razionale

Diversi inibitori delle proteasi attualmente utilizzati per la terapia dell'HIV (lopinavir - LPV - darunavir - DRV - atazanavir, - ATV-) possono, legandosi e inattivando le proteasi 3CLpro e PL2pro, inibire la replicazione virale; la proteasi 3CLpro è un obiettivo molecolare essenziale anche per la replicazione dei coronavirus.

Modelli animali suggeriscono che l'inibizione della proteasi 3CLpro in animali in condizioni critiche si associa ad un miglioramento. Infine, precedenti esperienze con infezione da SARS-CoV-1 e MERS, suggeriscono che Lopinavir può migliorare alcuni parametri clinici dei pazienti.

L'esperienza clinica con l'HIV ha dimostrato che nelle indicazioni autorizzate questi farmaci sono tendenzialmente sicuri, anche se variamente tollerati e con numerose interazioni farmacologiche.

Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?

Studi clinici

La sua efficacia rispetto a COVID-19 è solo aneddotica.

È in corso un piccolo studio su darunavir/cobicistat in Cina.

Il suo vantaggio clinico attualmente individuato è la sua maggiore tollerabilità intestinale rispetto a lopinavi/ritonavir.

Per quali pazienti è raccomandabile?	Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico In questa fase di emergenza, considerate le premesse sopradescritte, l'uso terapeutico di darunavir/cobicistat può essere considerato, in alternativa al lopinavir/ritonavir (nello stesso setting di pazienti) quando quest'ultimo non è tollerato per diarrea. Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando in particolare: - Le associazioni farmacologiche. In particolare l'associazione a farmaci metabolizzati attraverso il citocromo P450. Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di darunavir/cobicistat con idrossiclorochina né l'eventuale ulteriore aggiunta di azitromicina. Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso di associazione con farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione. Non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia. Sono necessari studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.
A quali dosaggi e in quali forme prescriverla e per quanto tempo?	Dosaggio consigliato darunavir/cobicistat 800/150 mg cp 1 cp/die assunto col cibo Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf
Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID-19?	Modalità di prescrizione Il farmaco è normalmente soggetto a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo. Qualora tale limitazione risulti impraticabile sulla base di condizioni organizzative locali legate all'emergenza COVID-19, esclusivamente per la durata della suddetta emergenza la prescrizione potrà non essere limitata allo specialista definito nel regime di fornitura. La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali. Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. La richiesta del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	Avvertenze (da scheda tecnica): - Insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh) - Infezione da HIV - Poiché cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina, Rezolsta® non deve essere utilizzato in presenza di una clearance della creatinina < 70 mL/min in pazienti per i quali tale parametro è usata per guidare aspetti della loro gestione clinica. - Interazioni farmacologiche

	L'utilizzo di darunavir/cobicistat è controindicato in gravidanza in quanto nel 2° e 3° trimestre si sono osservati livelli di darunavir ridotti che causano bassa esposizione al farmaco.
<i>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</i>	Principali Interazioni (da scheda tecnica): Darunavir/cobicistat inibisce CYP3A, isoforma del citocromo P450. La co-somministrazione con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi ultimi aumentandone gli effetti o gli eventi avversi. Considerate le numerose interazioni farmacologiche legate al citocromo P450, alle glicoproteine-P e ad altri meccanismi, in caso di politerapie è opportuno consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/
<i>Studi in corso in Italia</i>	Vedi apposita sezione nel sito di AIFA https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf
<i>Bibliografia</i>	Darunavir/cobicistat Scheda tecnica https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf

Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID 19

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

L'uso off-label è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi di seguito riportati.

Inquadramento L'idrossiclorochina (Plaquenil® cp da 200mg o corrispondente generico) è un analogo della clorochina chimicamente molto simile e che ne condivide il meccanismo d'azione. Attualmente nel nostro Paese è utilizzata in campo reumatologico alla dose di 200 mg x 2 anche per periodi molto prolungati; esiste quindi ampia esperienza clinica (superiore rispetto alla clorochina) riguardo alla sua tollerabilità.	
Perché alcune fonti indicano l'idrossiclorochina come un farmaco utile nella cura di COVID-19?	Razionale Idrossiclorochina (HCQ) e clorochina (CQ) (ed i loro metaboliti attivi) hanno dimostrato <i>in vitro</i> o in modelli animali di possedere un effetto antivirale attraverso l'alterazione (aumento) del pH endosomiale che è determinante per la fusione virus-cellula. Tali farmaci inoltre interferiscono sulla glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-COV-2. Dati <i>in vitro</i> riportano che la CQ è in grado di bloccare la replicazione virale di SARS-COV-2 a dosi utilizzate nella pratica clinica. Oltre all'azione antivirale, entrambi i farmaci hanno un'attività immunomodulante che potrebbe sinergisticamente potenziare l'effetto antivirale <i>in vivo</i>. Da studi <i>in vitro</i> sembra inoltre che gli effetti sulle cellule sono osservabili sia quando il farmaco è presente prima sia quando è presente dopo l'inoculo virale. CQ e HCQ si distribuiscono in tutto il corpo incluso il polmone dove sembrano concentrarsi. La scelta di HCQ deriva da una maggiore efficacia <i>in vitro</i>; secondo uno studio recente, l'HCQ potrebbe essere attiva contro SARS-COV-2 a concentrazioni minori rispetto alla CQ.
Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?	Studi clinici Rispetto alla patologia da COVID-19: - esistono alcuni risultati aneddotici; - i risultati preliminari su più di 100 pazienti trattati in Cina sembrano dimostrare la superiorità della clorochina rispetto al controllo nel migliorare il decorso della malattia in pazienti con polmonite associata ad infezione da Covid-19; - una <i>consensus</i> recentemente pubblicata in Cina ne caldeggia l'uso clinico e l'inserimento nelle LG. Uno studio osservazionale retrospettivo su una popolazione con patologia reumatologica sembra dimostrare che, nel lungo termine, l'HCQ è più tollerabile della clorochina (40% in meno di probabilità di sospensione per eventi avversi rispetto alla clorochina).
Per quali pazienti è raccomandabile?	Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico In questa fase di emergenza, considerate le premesse sopradescritte, l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina può essere considerato sia nei pazienti COVID-19 di minore gravità gestiti a domicilio sia nei pazienti ospedalizzati.

	Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando: - le patologie associate. Si dovrà prestare particolare cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari, (sindrome del QT lungo, aritmie maggiori, insufficienza epatica o renale, disturbi elettrolitici). - le associazioni farmacologiche. In particolare l'associazione a farmaci che aumentano il QT. - l'anamnesi di favismo (deficit di G6PD) o comunque elementi anamnestici sospetti per tale deficit congenito. Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di idrossiclorochina con lopinavir/ritonavir e/o né l'eventuale ulteriore aggiunta di azitromicina. Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso la si associ a farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità, in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione. Non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia. Poiché l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina sta entrando nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete, è urgente uno studio randomizzato che ne valuti l'efficacia clinica. Linee di Indirizzo per l'uso profilattico Al momento l'uso profilattico è basato esclusivamente su osservazioni <i>in vitro</i>, per cui non esistono indicazioni neppure in merito alle dosi da utilizzare. L'uso profilattico deve essere quindi considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici.
A quali dosaggi e in quali forme prescriberla e per quanto tempo?	Dosaggio consigliato Se in monoterapia: 1° giorno somministrare idrossiclorochina 400 mg x 2/die dal 2° giorno 200 mg x 2 /die Idealmente la durata del trattamento dovrà esser di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
Chi può prescrivere il farmaco in emergenza COVID-19?	Modalità di prescrizione Non ha limitazioni prescrittive Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. La richiesta del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	Avvertenze (da scheda tecnica): Prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia(<50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette. Ipoglicemia anche in assenza di terapia ipoglicemizzante (avvisare i pazienti di tale rischio) Insufficienza epatica o renale Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi. HCQ non è controindicata in gravidanza e allattamento Per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020
	Principali Interazioni (da scheda tecnica) con:

Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?	- digossina (aumenta le concentrazioni plasmatiche) - ipoglicemizzanti (diminuisce la glicemia) - farmaci che prolungano il QT (in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antinfettivi) - antiepilettici - ciclosporina Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/ per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020
Studi in corso in Italia	Si veda apposita sezione nel sito di AIFA https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf
Bibliografia	Idrossiclorochina (Plaquenil®) scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113 SIF: Scheda informativa Cloroquina/idrossiclorochina per prevenzione o trattamento di COVID-19 25 marzo 2020 https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda_Informativa_Clorochina-Idrossiclorochina.pdf Wang M, et al Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0 Xueting Yao 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) https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/cia237/5801998 Gao J et al: letter: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies BioScience Trends. 2020; 14(1):72-73. https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/_pdf/-char/en Cortegiani A et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907?via%3Dihub (article in press) [accesso 20 marzo 2020] J Antonio Aviña-Zubieta et al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 1998;57:582-587 https://www.researchgate.net/publication/13394691_Long_term_effectiveness_of_antimalarial_drugs_in_rheumatic_diseases Samya Mohammad Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients Arthritis Care & Research 2018; 70, 481-485 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23296

Lopinavir/ritonavir nella terapia dei pazienti adulti con COVID 19

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

L'uso *off-label* è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi di seguito riportati.

Inquadramento

Lopinavir/ritonavir (Kaletra® cp da 200/50 mg ; soluzione orale: (80 mg + 20 mg) / ml e farmaci equivalenti). È un inibitore delle proteasi boosterato con ritonavir. Ritonavir ne migliora il profilo farmacocinetico e inibendo il citocromo P450, isoenzima 3A4, rallenta il metabolismo di lopinavir ed incrementa la sua esposizione farmacologica. L'associazione si è dimostrata efficace nell'ambito della ART per il trattamento dell'HIV.

Perché alcune fonti indicano il lopinavir/ritonavir come un farmaco utile nella cura di COVID-19?

Razionale

Diversi inibitori delle proteasi attualmente utilizzati per la terapia dell'HIV (lopinavir - LPV - darunavir - DRV - atazanavir, - ATV-) possono inibire la replicazione virale inattivando le proteasi 3CLpro e PL2pro; la proteasi 3CLpro è un obiettivo molecolare essenziale anche per la replicazione dei coronavirus.

Modelli animali suggeriscono che l'inibizione della proteasi 3CLpro in animali in condizioni critiche si associa ad un miglioramento. Infine, precedenti esperienze con l'infezione da SARS-CoV-1 e MERS, suggeriscono che Lopinavir può migliorare alcuni parametri clinici dei pazienti.

L'esperienza clinica con l'HIV ha dimostrato che nelle indicazioni autorizzate questi farmaci sono tendenzialmente sicuri, anche se variamente tollerati e con numerose interazioni farmacologiche.

Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?

Studi clinici

È disponibile qualche dato di efficacia su piccole casistiche (associato o meno alla ribavirina) sul coronavirus responsabile della SARS o della MERS.

Rispetto alla patologia da COVID-19:

- Esistono evidenze aneddotiche e *case report* pubblicati su singoli pazienti; un *case report* su 5 pazienti affetti da COVID-19 trattati a Singapore, mostra che 3/5 hanno avuto una apparente buona e rapida risposta.
- Una revisione della letteratura pubblicata nel 2020 (solo in lingua cinese) e riportata nella LG appena pubblicata in Cina sembra concludere per un'efficacia del lopinavir/ritonavir nel trattamento delle infezioni da coronavirus nel ridurre mortalità e consumo di glucocorticoidi se somministrato precocemente.
- Sono in corso numerosi studi che coinvolgono lopinavir/ritonavir da solo o associato ad altri antivirali di cui si attendono i risultati nei prossimi mesi.
- Il 18 marzo 2020 è stato pubblicato un RCT in aperto che ha confrontato lopinavir/ritonavir aggiunto alla *usual care* vs la sola *usual care* in pazienti (N = 199) ricoverati con polmonite da COVID-19, una $SpO_2 \leq 94\%$, una $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mg Hg ed un punteggio mediano NEWS2 di 5. Complessivamente, l'aggiunta dell'antiretrovirale alla *usual care* non ha comportato un beneficio clinico in termini di riduzione di 2 punti sulla category scale a 7 punti che valuta lo stato di salute dei pazienti con malattie respiratorie

	gravi o di dimissione (esito primario dello studio). Un'analisi <i>post-hoc</i> condotta per valutare l'efficacia di LPV/r vs la sola <i>usual care</i> nei 2 sottogruppi di pazienti randomizzati entro 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi o dopo più di 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi non indica un beneficio clinico dell'antiretrovirale in nessuno dei due sottogruppi. La mortalità (esito secondario dello studio, per cui non è stato potenziato) mostra una differenza assoluta del 5,8% a favore di lopinavir che però non raggiunge la significatività statistica. In conclusione Considerati i limiti dello studio (numerosità del campione, mancato bilanciamento tra i bracci rispetto ad alcune caratteristiche, quali la gravità e l'onset dei sintomi al <i>baseline</i>), e le caratteristiche della casistica prevalente studiata, si può affermare che i risultati siano trasferibili principalmente ad una popolazione di pazienti COVID-19 con un quadro clinico grave e instabile ($\text{SaO}_2 \leq 94\%$, necessità di ricorrere all'ossigenoterapia o a tecniche di ventilazione meccanica e che hanno manifestato i sintomi della patologia da più di 12 giorni). In tali pazienti la somministrazione di lopinavir/r non ha dimostrato un beneficio clinico rispetto alla <i>usual care</i>. La mortalità (esito secondario per la quale lo studio non era stato dimensionato) non è stata significativamente diversa rispetto al controllo pur mostrando un trend a favore del trattamento. I risultati dello studio non sono trasferibili a pazienti con un quadro clinico stabile e di minore gravità e che iniziano precocemente il trattamento, per i quali ancora non esistono dati consistenti che possano confermare o confutare l'efficacia e il rapporto rischio/beneficio del farmaco.
Per quali pazienti è raccomandabile?	Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico Nell'attuale fase di emergenza, considerate le premesse sopra descritte, l'uso terapeutico del lopinavir/ritonavir può essere considerato, limitandolo ai pazienti COVID-19 di minore gravità, gestiti sia a domicilio sia in ospedale in particolare nelle fasi iniziali della malattia. Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando in particolare le associazioni farmacologiche, in particolare l'associazione a farmaci metabolizzati attraverso il citocromo P450 o a farmaci che prolungano il QT. Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di lopinavir/ritonavir con idrossiclorochina e/o né l'eventuale ulteriore aggiunta di azitromicina.. Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso di associazione con farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione. Non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia. Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.
A quali dosaggi e in quali forme prescriberla e per quanto tempo?	Dosaggio consigliato lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp 2 cp x 2/die assunto col cibo (se necessario utilizzare la soluzione orale: 5 ml x 2 per os) Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf

Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID- 19?	Modalità di prescrizione Il farmaco è normalmente soggetto a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo. Qualora tale limitazione risulti impraticabile sulla base di condizioni organizzative locali legate all' emergenza COVD-19, esclusivamente per la durata della suddetta emergenza la prescrizione potrà non essere limitata allo specialista definito nel regime di fornitura. La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali. Trattandosi di un uso <i>off label</i> è necessario il consenso del paziente. In cartella deve risultare che il consenso sia stato chiesto (in forma verbale o scritta).
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	Avvertenze (da scheda tecnica): - Insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh) - Interazioni farmacologiche La combinazione LPV/r non deve essere prescritta ai soggetti con infezione da HIV, che vanno inviati al proprio specialista curante. I più comuni eventi avversi associati alla terapia con lopinavir/ritonavir nella fase iniziale della somministrazione sono diarrea e nausea (molto comuni: $\geq 1/10$), e vomito (comune: $\geq 1/100$). L'utilizzo di lopinavir/ritonavir compresse non è controindicato in gravidanza. Kaletra® soluzione orale è controindicato nelle donne in gravidanza e nei bambini di età inferiore ai 14 giorni, a causa del possibile rischio di tossicità dell'eccepiante glicole propilenico.
Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?	Principali Interazioni (da scheda tecnica): Lopinavir e ritonavir sono entrambi inibitori di CYP3A, isoforma del citocromo P450. La co-somministrazione con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi ultimi aumentandone gli effetti o gli eventi avversi. Considerate le numerose interazioni farmacologiche legate al citocromo P450 e ad altri meccanismi, in caso di politerapie è opportuno consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/
Studi in corso in Italia	Si veda apposita sezione nel sito di AIFA https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf
Bibliografia	Lopinavir/ritonavir Scheda tecnica: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf Kim Y et Al: Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor, PLoS Pathog. 2016 30;12(3). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814111/pdf/ppat.1005531.pdf Young B E et Al Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore Marzo 2020 https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688 Jaegyun Lim et Al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR Febbraio 2020 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025910/ Ying-Hui Jin et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. Military Medical Research 2020, https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6 Cao B et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. NEJM 2020, march 18 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282?articleTools=true