

Tractament de la pneumònia per SARS-CoV-2

Tractament farmacològic de pacients adults amb pneumònia moderada o greu per infecció amb coronavirus SARS-CoV-2 a l'àmbit SISCAT

Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

22 de març 2020 – document sotmès a variacions en funció de les recomanacions oficials del Ministeri de Sanitat i l'aparició de noves evidències o modificacions locals.

Índex

| | | |
|-----|---|----|
| 1 | Context | 3 |
| 2 | Resum dels tractaments que s'estan emprant als centres del SISCAT | 4 |
| 3 | Resum de l'evidència dels tractaments utilitzats | 5 |
| 3.1 | Tractament amb lopinavir/ritonavir | 5 |
| 3.2 | Tractament amb lopinavir/ritonavir + interferons | 5 |
| 3.3 | Tractament amb remdesivir | 6 |
| 3.4 | Tractament amb cloroquina i hidroxicloroquina | 6 |
| 3.5 | Tractament amb Tocilizumab | 8 |
| 4 | Consideracions bàsiques relacionades amb la selecció dels medicaments | 8 |
| 4.1 | Tractament simptomàtic | 9 |
| 4.2 | Tractament amb corticosteroids sistèmics: | 9 |
| 4.3 | Tractament amb antibiòtics: | 9 |
| 4.4 | Tractament amb IECA i ARA II | 9 |
| 5 | Assaigs clínics en curs | 9 |
| 6 | Bibliografia: | 10 |
| | Annex 1. Estudis realitzats o en marxa per a avaluar l'eficàcia dels medicaments emprats per al tractament de persones afectades amb coronavirus SARS-CoV-2 | 12 |
| | Annex 2 – Posologia, efectes adversos, interaccions i precaucions, i consideracions generals dels tractaments | 13 |
| | Annex 3. Interaccions i precaucions | 15 |

1 Context

La manca actual d'evidència científica que provingui d'assaigs clínics controlats no permet realitzar recomanacions específiques per al tractament de la pneumònia moderada o greu en pacients amb infecció per coronavirus SARS-CoV-2. En aquest context la referència clau és el document tècnica del [Ministeri de Sanitat pel Maneig clínic de pacients amb malaltia pel nou coronavirus \(COVID-19\)](#).

La intenció del document és resumir les recomanacions que són d'aplicació general, proporcionar un resum actualitzat de l'evidència disponible respecte de les mateixes, i aportar informació als professionals sanitaris pel maneig dels medicaments en el context de la infecció pulmonar moderada-greu de la malaltia per SARS-CovV2. Seria recomanable que totes les intervencions terapèutiques fora de les recomanacions oficials i sense evidència prèvia s'inscrivessin en protocols de recerca.

En aquest sentit, des de l'AEMPS s'anima a realitzar assaigs clínics per a generar coneixement dels medicaments utilitzats en el tractament de persones afectades per coronavirus SARS-CoV-2 dels quals encara no es disposa d'evidència científica robusta. Per aquest motiu, posa a disposició les següents adreces de correu electrònic: innov_spain@aemps.es o ascina@aemps.es. La gerència del Medicament del CatSalut (harmonitzacioMHDA@catsalut.cat) s'ofereix com a suport per a l'elaboració de protocols de recerca i facilitar el contacte amb l'Agència Espanyola de Medicaments per a la seva posta en marxa.

Cal considerar que les pautes reflectides en aquest document s'hauran d'adaptar de manera individualitzada en funció de les característiques, edat i comorbiditats del pacient i que cal aplicar el judici clínic a la individualització del tractament.

En aquesta situació de canvi constant, les recomanacions d'aquest document queden subjectes a la publicació de noves evidències farmacològiques. Recomanem consultar periòdicament la pàgina web del Ministeri de Sanitat (<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/>)

2 Resum dels tractaments que s'estan emprant als centres del SISCAT

Fàrmacs per al tractament específic de pacients adults amb pneumònia per coronavirus SARS-CoV-2 confirmada.

| Quadre clínic | Tractament de preferència i pauta | Consentiment | Comentaris (veure annex 2 i 3) |
|---|--|--|--|
| Pneumònia moderada (alteració radiològica amb infiltrats pulmonars i CURB65 ≤ 2 i SaO2 ≥ 90%) | Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) [#] : dos comprimits/12h via oral. Durada màxima recomanada: 14 dies. | Medicament fora d'indicació, requereix consentiment informat oral. Accés via MSE. Registre a història clínica. | Antibioteràpia empírica si se sospita coinfecció o sobreinfecció bacteriana. |
| | + hidroxiclороquina sulfat: 400mg/12h el primer dia seguit de 200 mg/ 12h els següents 4 dies en pacients amb saturació <93%. Durada mínima de 5 dies i màxima de 14 dies. | Medicament fora d'indicació, requereix consentiment informat oral. Accés via MSE. Registre a història clínica. Valorar protocol de recerca. | Requereix ajust de dosi segons funció renal. Cal Precaució en pacients amb QTc allargat. Monitorar amb ECG quan es combina amb lopinavir/ritonavir. |
| Pneumònia greu (Fallada de més d'un òrgan o CURB65 > 2 i SaO2 < 90% o freqüència respiratòria ≥30) | Lopinavir/ritonavir (Kaletra®): dos comprimits/12h via oral. | Medicament fora d'indicació, requereix consentiment informat oral. Accés via MSE. Registre a història clínica. | Antibioteràpia empírica si se sospita coinfecció o sobreinfecció bacteriana |
| | + INF-beta 1b: 1 ampolla (0,25mg)/48h via subcutània. Durada de 14 dies | Medicament fora d'indicació, requereix consentiment informat oral. Registre a història clínica. | Evitar l'ús en pacients amb malaltia psiquiàtrica o depressió greu. |
| | + hidroxiclороquina sulfat: 400mg/12h el primer dia seguit de 200 mg/ 12h els següents 4 dies. Durada mínima de 5 dies i màxima de 14 dies. | Medicament fora d'indicació, requereix consentiment informat oral. Accés via MSE. Registre a història clínica | Requereix ajust de dosi segons funció renal. Precaució en pacients amb QTc allargat. Monitorar amb ECG quan es combina amb lopinavir/ritonavir. |
| | Remdesivir*: dosi de càrrega 200 mg/iv seguit d'una dosi de manteniment de 100 mg/ iv des del dia 2 al 10. Durada de 10 dies. Tocilizumab segons pes. ≥80 kg dosi inicial 600 mg seguit d'una dosi de 600 mg en un interval de 12 hores < 80 kg una dosi inicial de 600 mg seguit d'una dosi de 400 mg en un interval de 12 hores | Medicament en investigació, no autoritzat a Europa. Requereix consentiment informat per escrit. Accés via MSE – ús compassiu. Medicament fora d'indicació, requereix consentiment informat oral. Accés via MSE. Registre a la història clínica. | Criteris d'exclusió de l'assaig NCT04257656: Malaltia hepàtica greu (Child Pugh ≥ C, AST > 5 cops el límit superior de la normalitat), filtrat glomerular ≤ 30 ml/min/1,73 m ² o pacients en hemodiàlisi. Requereix criteris de resposta inflamatòria aguda greu (IL6 > 40 pg/ml ó com alternativa dímer-D (>1500 ng/ml) junt a altres criteris establerts per l'AEMPS (veure annex 2 i 3). |

*Remdesivir: iniciar la sol·licitud si en 48 hores es detecta un empitjorament greu o el pacient compleix criteris de cures intensives.

3 Resum de l'evidència dels tractaments utilitzats

3.1 Tractament amb lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir es un inhibidor de proteasa utilitzat per tractar el VIH/SIDA. Es creu que pot tenir activitat sobre les proteases dels coronavirus i per tant capacitat per inhibir-ne la replicació viral.

Actualment és disposa de les dades d'un assaig clínic (ChiCTR2000029308) obert que va comparar lopinavir/ritonavir (400/100 mg dos cops al dia) amb l'estàndard d'atenció en 199 pacients que tenien COVID-19 i infecció respiratòria amb SaO₂ igual o menor a 94% o PO₂ menor de 300 mm Hg. Es va observar que el tractament amb lopinavir/ritonavir no va variar significativament el resultat de la variable principal que va ser el temps de millora clínica respecte a l'estàndard d'atenció (HR: 1,31; IC95%: 0,95 a 1,85; P=0,09), ni de les variables secundàries com la mortalitat als 28 dies (19,2% vs. 25%; diferència 5,8% IC 95%: -17,3% a 5,7%), ni la proporció de pacients a qui es va detectar l'RNA viral en diferents períodes de temps. No obstant això, s'ha argumentat que amb la dosi administrada, que correspon amb la utilitzada en pacients amb VIH, s'obtenen nivells semblants a la CE50 *in vitro* i, d'altra banda, l'inici del tractament va ser tardà respecte a l'inici de la malaltia (13 dies de mitjana).

S'han iniciat diversos assaigs a la Xina amb lopinavir/ritonavir en monoteràpia (ChiCTR2000029387 i ChiCTR2000029539). Actualment, per tant, la indicació del tractament es basa, majoritàriament, en l'extrapolació de dades *in vitro* davant de coronavirus i la seva plausibilitat mecànica.

Hi ha llarga experiència d'ús amb lopinavir/ritonavir en el tractament de d'infecció per VIH. El perfil de seguretat, i les moltes interaccions farmacològiques d'aquests medicaments son ben conegudes en aquesta població.

3.2 Tractament amb lopinavir/ritonavir + interferons

Els interferons (INF) són citocines que intervenen en activitats antivíriques, antiproliferatives i immunomoduladores. Els INF beta estan indicats en el tractament de l'esclerosi múltiple i els INF alfa pel tractament de l'hepatitis B i l'hepatitis C.

Es disposa d'un assaig clínic en curs on s'utilitza la combinació de lopinavir/ritonavir amb IFN beta 1b per al tractament de MERS (NCT02845843).

El tractament recomanat per les autoritats sanitàries xineses en el moment actual és la combinació de lopinavir/ritonavir amb INF alfa 2b nebulitzat. Aquesta combinació s'està estudiant en entorn d'assaig clínic per al tractament de pacients amb infecció per coronavirus SARS-CoV-2.

A Espanya no està comercialitzada cap presentació d'INF alfa inhalada.

El perfil de seguretat dels INF és ben conegut pel seu extens ús en les patologies en les quals està autoritzat el tractament.

3.3 Tractament amb remdesivir

Remdesivir és un nou antiviral anàleg de nucleòtid que bloqueja l'RNA polimerasa. Va ser desenvolupat per tractar les infeccions pel virus d'Ebola i Marburg i ha mostrat activitat enfront altres virus amb RNA monocatenari com els coronavirus. En aquest sentit, la indicació del tractament enfront de SARS-CoV-2 es basa en l'extrapolació de dades *in vitro* i *in vivo* davant de coronavirus i la seva plausibilitat mecànica.

S'ha utilitzat per al tractament de pacients a Europa, EEUU i Japó en programes d'ús compassiu.

Hi ha dos assaigs clínic en curs a la Xina per al tractament de pacients amb malaltia per SARS-CoV-2 (NCT04257656 i NCT04252664) i dos assaigs multicèntrics més per al tractament de pacients amb infecció moderada per SARS-CoV-2 (NCT04292730) o greu (NCT04292899).

A Espanya s'han posat en marxa dos assaigs clínics semblants als anteriors on hi participen centres catalans (Eudra CT 2020-000842-32 i 2020-000841-15)

3.4 Tractament amb cloroquina i hidroxicloroquina

Hidroxicloroquina i cloroquina són fàrmacs amb activitat antimalàrica i immunomoduladora autoritzats en la profilaxi i tractament del paludisme i en el tractament del lupus eritematós i l'artritis reumatoide. El seu mecanisme d'acció enfront de COVID-19 no està clarament establert; sembla que interfereixen en la fusió del virus amb la membrana cel·lular (entrada i sortida), en la glucosilació de receptors i contribueixen a l'augment del pH vesicular, resultant en la inhibició de la propagació de la infecció.

L'evidència d'eficàcia dels antimalàrics en el tractament del Covid-19 es basa en estudis d'experimentació *in vitro* i dades d'ús clínic encara no publicades.

D'altra banda, actualment hi ha diversos assaigs clínics en curs, que majoritàriament es desenvolupen a la Xina.

No hi ha dades comparatives entre cloroquina i hidroxicloroquina en pacients amb Covid-19. Des d'un punt de vista estructural son fàrmacs relacionats. Hi ha dades d'experimentació *in vitro* i models farmacocinètics basats en aquestes dades que suggereixen una eficàcia superior d'hydroxicloroquina respecte a cloroquina. S'ha mencionat que en assaigs clínics multicèntrics realitzats a la Xina, però dels que encara no hi ha dades publicades, l'ús de fosfat de cloroquina ha demostrat en un centenar de pacients amb Covid-19 que tenien pneumònia una eficàcia superior davant de grups controls amb una seguretat acceptable.

Un estudi d'una cohort francesa va incloure 42 pacients ingressats amb infecció per coronavirus SARS-CoV-2. L'anàlisi de la cohort va incloure 20 pacients tractats amb hidroxicloroquina, sola (N=14) o en combinació amb azitromicina (N=6), i 16 pacients sense tractament. La proporció de pacients amb càrrega viral SARS-CoV-2 negativa a les secrecions de la nasofaringe als sis dies de tractament va ser de 57% (8/14), en el grup d'hydroxicloroquina, 100% (6/6) en el grup d'hydroxicloroquina + azitromicina i 12.5% (2/16) en el grup sense tractament. No obstant això, a un dels pacients tractats amb hidroxicloroquina i azitromicina es va tornar a detectar presència viral al vuitè dia de tractament. L'estudi presenta moltes limitacions com el disseny no aleatoritzat, el baix nombre de pacients inclosos, l'heterogeneïtat de la simptomatologia clínica i de característiques basals dels pacients inclosos entre grups, i diferències en el mètode de detecció de la càrrega viral entre grups, entre d'altres. Aquests resultats s'hauran de validar en assaigs clínics.

S'ha recomanat que aquests medicaments s'incloguin en la darrera versió de les directrius per a la prevenció, el diagnòstic i el tractament de la pneumònia causades per COVID-19 publicada per la Comissió Nacional de Salut de la República Popular Xina.

Cal destacar que hi ha un risc potencial d'interacció farmacològica entre lopinavir/ritonavir i l'hydroxicloroquina, ja que ambdós poden prolongar l'interval QT de l'ECG, amb el conseqüent risc d'arítmies per torsades de puntes. Cal monitorar aquest aspecte si es donen en combinació. L'azitromicina també pot produir prolongació del QT.

3.5 Tractament amb Tocilizumab

Tocilizumab és un anticòs monoclonal anti IL-6. El seu ús s'ha suggerit ja que en pacients xinesos amb COVID-19 i malaltia respiratòria greu es va observar un increment de les respostes immunològiques i una síndrome d'alliberació de citocines (especialment IL-6).

Per tant, la indicació del tractament amb tocilizumab prové de l'experiència xinesa en el tractament d'uns 500 malalts, i d'un estudi observacional de 21 pacients afectats per coronavirus SARS-CoV-2 en situació crítica.

En base a l'experiència d'ús de tocilizumab en pacients amb coronavirus SARS-CoV-2 i per a maximitzar l'estoc disponible, l'AEMPS ha publicat uns criteris d'inclusió per ajudar en la selecció de pacients tributaris a l'ús de tocilizumab basats en un grup de treball italià amb el Brescia-COVID *respiratory severity scale* (veure annex 2).

Es recomana utilitzar la presentació de concentrat per solució per perfusió i deixar la resta de presentacions per les indicacions autoritzades en fitxa tècnica.

4 Consideracions bàsiques relacionades amb la selecció dels medicaments

Es important seguir de manera periòdica les recomanacions establertes a la pàgina web del Ministeri de Salut: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV-China/>.

Aquestes recomanacions s'actualitzaran a mida que apareguin noves evidències per al tractament de persones afectades pel coronavirus SARS-CoV-2.

En el moment actual i arran de la manca d'evidència en l'ús d'aquests medicaments per pacients amb coronavirus SARS-CoV-2, es recomana que l'ús d'aquests quedi restringit en l'àmbit hospitalari o d'hospitalització domiciliària.

4.1 Tractament simptomàtic

L'opció preferent de tractament antitèrmic serà el [paracetamol](#) ja que presenta un perfil de seguretat més benigne que els antiinflamatoris no esteroïdals en quant a risc cardiovascular, hemorràgic i renal.

4.2 Tractament amb corticosteroids sistèmics:

No estan recomanats de forma general.

Es pot valorar en casos de síndrome de distrés respiratori agut, xoc sèptic, encefalitis, síndrome hemofagocític i quan hi hagi broncoespasme amb sibilàncies.

4.3 Tractament amb antibiòtics:

En cas de sobreinfecció bacteriana cal utilitzar el tractament antibiòtic indicat segons les recomanacions per adults.

4.4 Tractament amb IECA i ARA II

Malgrat s'ha suggerit que, pel seu mecanisme d'acció, els medicaments [IECA](#) i [ARA II](#) podrien augmentar el risc d'infecció i empitjorar la clínica respiratòria, aquesta informació no està basada en l'evidència científica actual.

Així doncs, no hi ha motius per a suspendre aquests tractaments per a prevenir la infecció per coronavirus SARS-CoV-2, si no és per motius de compromís hemodinàmica en relació amb la infecció.

5 Assaigs clínics en curs

Es pot consultar els assaigs clínics en curs a la taula resum de [l'annex 1](#).

6 Bibliografia:

1. Documento Técnico: Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). Madrid (España): Ministerio de Sanidad; 3 març 2020 [citada a 18 de març 2020]. Disponible a: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_COVID-19.pdf
2. Nota de seguridad: Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina e infección por COVID-19. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 16 març 2020 [citada a 18 de març 2020]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/medicamentos-antihipertensivos-que-actuan-sobre-el-sistema-renina-angiotensina-e-infeccion-por-covid-19/?lang=ca>
3. Información a los profesionales sanitarios sobre la distribución de medicamentos relacionados con el tratamiento de COVID-19. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 16 març 2020 [citada a 18 de març 2020].
4. Nota informativa per a la ciutadania sobre la seguretat de l'ús d'ibuprofèn en el context de la infecció per coronavirus SARS-CoV-2. Servei Català de la Salut (CatSalut); 15 març 2020 [citada a 18 de març 2020]. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/ca/inici/>
5. Nota informativa en relació a l'ús dels IECA i ARA II i la infecció per coronavirus SARS-CoV-2. Servei Català de la Salut (CatSalut); 13 de març de 2020 [citada a 18 de març 2020]. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/ca/inici/>
6. Cao B, Wang D, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. NEJM. 18 Març 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>
7. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. J Med Virol. 27 Feb 2020. doi: 10.1002/jmv.25729. [Epub ahead of print]. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32104907>
8. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. Disponible a: https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf
9. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT04252274, Efficacy and Safety of Darunavir and Cobicistat for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (DACO-nCoV); 5 Feb 2020 [citada a 18 de març 2020]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252274>
10. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier: NCT04257656, Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT; 6 Feb 2020 [citada a 18 de març 2020]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656>
11. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier: NCT04252664, Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT; 5 Feb 2020 2020 [citada a 18 de març 2020]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664>
12. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier: NCT04292730, Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment; 3 Març 2020 [citada a 18 de març 2020]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>
13. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier: NCT04292899, Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19); 3 març 2020 [citada a 18 de març 2020]. Disponible a:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>
14. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier: NCT02845843, MERS-CoV Infection tReated With A Combination of Lopinavir /Ritonavir and Interferon Beta-1b (MIRACLE); 27 Jul 2016 [citat a 18 de març 2020]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02845843>
 15. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui Ch, Huang B, Niu O, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute design of hydroxychloroquine for the treatment of sever acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 9 Mar 2020. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print] Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150618>
 16. 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 Mar 16;14(1):72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047. Epub 19 Feb 2020. Disponible a: https://www.ijstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/article
 17. Registro Español de Estudio Clínicos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid. Identificador: 2020-001031-27, Tratamiento de casos confirmados no graves de COVID-19 y quimioprofilaxis de sus contactos como estrategia de prevención: ensayo clínico aleatorizado por grupos. 14 març 2020 [citat a 18 de març 2020]. Disponible a: <https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html>
 18. Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with covid-19 in Belgium. 16 març 2020 [citat a 18 de març 2020]. Disponible a: https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
 19. Italian Society of Pharmacology. Milan. Do effective drugs against COVID-19 (already in use or under clinical development) exist? 11 març 2020 [citat a 18 de març 2020]. No publicat .

Annex 1. Estudis realitzats o en marxa per a avaluar l'eficàcia dels medicaments emprats per al tractament de persones afectades amb coronavirus SARS-CoV-2

Taula resum d'estudis realitzats o en curs per a medicaments utilitzats en el tractament de SARS-CoV-2

| Fàrmac | Mecanisme d'acció | Estudis <i>in vitro</i> | Estudis <i>in vivo</i> (models animals) | Estudis clínics |
|---------------------------------------|------------------------------------|---|---|---|
| Cloroquina fosfat | Immunomodulació | Contra SARS-CoV-1 SARS-CoV-2 MERS-CoV | Contra SARS-CoV-1 | NCT04286503 |
| Hidroxicloroquina | Immunomodulació | Contra SARS-CoV-1 SARS-CoV-2 | Contra MERS-CoV | NCT04261517 |
| Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) | Inhibidor de la proteasa | Contra SARS-CoV-1 MERS-CoV | Contra MERS-CoV | MIRACLE NCT04252885 NCT02845843 ChiCTR2000029308 ChiCTR2000029387 ChiCTR2000029539 |
| Remdesivir/GS5734 | Interacció amb la polimerasa viral | Contra SARS-CoV-1 SARS-CoV-2 MERS-CoV | Contra SARS-CoV-1 MERS-CoV | NCT04252664 NCT04257656 NCT04292730 NCT04292899 NCT04280705 Eudra CT 2020-000842-32 Eudra CT 2020-000841-15 |

Annex 2 – Posologia, efectes adversos, interaccions i precaucions, i consideracions generals dels tractaments

| | Lopinavir/ritonavir comprimits i solució oral | Remdesivir solució per perfusió | Interferó β 1B solució injectable | Hidroxicloroquina sulfat comprimits | Tocilizumab solució per injecció (Veure criteris a peu de taula) |
|------------------------------------|--|--|---|---|---|
| Posologia i forma d'administració: | <p>Comprimits: 400 mg de lopinavir i 100 mg de ritonavir cada 12 hores (2 comprimits/12 hores) amb o sense aliments. Es recomana la utilització de comprimits en pacients sense sonda.</p> <p>Els comprimits s'han d'empassar sencers, sense mastegar, ni trencar o triturar ja que s'ha observat una disminució de l'àrea sota la corba tant de lopinavir com de ritonavir del 45% i 47% respectivament.</p> <p>Solució oral: 5 ml cada 12 hores de la suspensió oral de 80 mg lopinavir + 20 mg ritonavir/ ml. Es recomana el seu ús en pacients amb sonda o en casos on sigui necessària la participació de comprimits.</p> <p>L'administració de la solució cal que es realitzi sempre amb aliments o concomitantment amb la nutrició enteral.</p> <p>La solució conté alcohol, per tant es recomana el seu ús amb sondes de silicona o clorur de polivinil.</p> <p>La durada màxima del tractament és de 14 dies, es valorarà l'aturada en cas de desaparició de la febre.</p> | <p>Dosi de càrrega el primer dia de 200 mg/iv seguit d'una dosi de manteniment de 100 mg/iv al dia des del dia 2 fins al dia 10.</p> <p>Remdesivir 150 mg per vial: cada vial s'ha de reconstituir en 30 ml d'aigua per injecció, amb una concentració final de 5 mg/ml. La dosi s'ha de diluir posteriorment en 100-250 ml de sèrum fisiològic a administrar en 30 minuts.</p> <p>Remdesivir 100 mg vial: cada vial s'ha de reconstituir en 19 ml d'aigua per injecció, amb una concentració final de 5 mg/ml. La dosi s'ha de diluir posteriorment en 100-250 ml de sèrum fisiològic a administrar en 30 minuts.</p> <p>La durada del tractament és de 10 dies.</p> | <p>Una injecció de 250 mcg/ml cada 48 hores durant 14 dies via subcutània.</p> <p>La durada del tractament és de 14 dies.</p> | <p>Dosis inicial de 400 mg /12 hores el primer dia seguit de 200 mg/ 12h els següents 4 dies via oral.</p> <p>Els comprimits s'han d'empassar sencers, sense mastegar amb menjar o un got de llet.</p> <p>La durada màxima del tractament és de 14 dies.</p> | <p>Pacients amb pes \geq 80 Kg: dosi inicial de 600 mg seguit d'una segona infusió de 600 mg en un interval de 12 hores entre ambdues dosis.</p> <p>Pacients amb pes < 80 Kg: dosi inicial de 600 mg seguida d'una segona infusió de 400 mg en un interval de 12 hores entre ambdues dosis.</p> <p>Si la resposta clínica és parcial o incompleta es valorarà una tercera infusió a les 16-24 hores des de la segona infusió. Per a la tercera dosi s'haurà de complir i justificar els següents criteris: persistència de febre i empitjorament de paràmetres analítics tals com PCR; IL-6 o dímer-D.</p> <p>Tocilizumab es prepara diluït en 50 o 100 ml segons dosi de sèrum fisiològic per administrar intravenós en una hora.</p> <p>L'AEMPS ha indicat uns criteris d'indicació específics. <u>Veure criteris al peu de taula</u></p> |
| Efectes adversos: | <p>Freqüents: diarrea, nàusees, vòmits, hipertrigliceridèmia i hipercolesterolèmia.</p> <p>Poc freqüents: pancreatitis, perllongació del QT</p> | <p>Hipotensió infusional. Encara es desconeixen altres efectes adversos.</p> | <p>Freqüents: limfopènia, leucopènia, neutropènia, cefalea, hipertonia, miastènia, disminució de la consciència, atàxia, nàusees, diarrea, estrenyiment, dolor abdominal, rash, hipercolesterolèmia, trigliceridèmia, augment GT.</p> | <p>Freqüents: trastorns oculars, cefalea, pèrdua de gana, nàusees, diarrea, dolor abdominal, vòmits, pèrdua de pes.</p> | <p>Infeccions del tracte respiratori superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensió i increment de l'ALT.</p> <p>Els efectes adversos més greus varen ser: complicacions de la diverticulitis i reaccions d'hipersensibilitat.</p> |

| | <u>Lopinavir/ritonavir comprimits i solució oral</u> | <u>Remdesivir solució per perfusió</u> | <u>Interferó β 1B solució injectable</u> | <u>Hidroxicloroquina sulfat comprimits</u> | <u>Tocilizumab solució per injecció (Veure criteris a peu de taula)</u> |
|----------------------------------|---|--|---|---|---|
| Interaccions/precaucions: | <p>La solució oral conté: propilenglicol, etanol (vigilar en malalties hepàtiques, alcoholisme, epilèpsia, malaltia o dany cerebral, embaràs, nens, pacients en tractament amb disulfiram o metronidazol) i fructosa (vigilar en intolerància a la fructosa).</p> <p>La presència d'oli de ricí polioxil hidrogenat 40, potassi i glicerol pot produir molèsties gastrointestinals a dosis altres.</p> <p>Es recomana consultar la fitxa tècnica. S'adjunta a l'annex 3 un resum del punt 4.5 de la fitxa tècnica per a facilitar la consulta</p> | | <p>Precaucions: evitar l'ús en pacients amb malaltia psiquiàtrica o depressió greu. Vegeu l'annex 3 per a més informació sobre les precaucions.</p> | <p>Existeix un risc potencial d'interacció farmacològica entre lopinavir/ritonavir i l'hidroxicloroquina, ja que ambdós poden prolongar l'interval QT de l'ECG, amb el conseqüent risc d'arítmies per torsades de puntes.</p> <p>Es recomana consultar la fitxa tècnica. S'adjunta a l'annex 3 un resum del punt 4.5 de la fitxa tècnica per a facilitar la consulta.</p> | |
| Consideracions generals: | <p>S'ha de justificar a la història clínica la necessitat d'utilitzar aquest fàrmac i informar al pacient dels possibles beneficis i els riscos potencials.</p> | <p>Medicament en investigació. El seu accés s'ha de realitzar via medicaments en situacions especials a través de l'AEMPS</p> <p>S'ha de justificar a la història clínica la necessitat d'utilitzar aquest fàrmac i informar al pacient dels possibles beneficis i els riscos potencials per escrit.</p> | <p>S'ha de justificar a la història clínica la necessitat d'utilitzar aquest fàrmac i informar al pacient dels possibles beneficis i els riscos potencials.</p> | <p>S'ha de justificar a la història clínica la necessitat d'utilitzar aquest fàrmac i informar al pacient dels possibles beneficis i els riscos potencials.</p> | <p>En base a l'experiència d'ús de tocilizumab en pacients amb coronavirus SARS-CoV-2 i per a maximitzar l'estoc disponible, l'AEMPS ha publicat uns criteris d'inclusió per ajudar en la selecció de pacients tributaris a l'ús de tocilizumab basats en un grup de treball italià amb el Brescia-COVID respiratory severity scale. S'ha de justificar a la història clínica la necessitat d'utilitzar aquest fàrmac i informar al pacient dels possibles beneficis i els riscos potencials.</p> |

els criteris d'ús de tocilizumab proposats son:

- *Pneumònia intersticial amb insuficiència respiratòria greu (score=2),*
- *Empitjorament respiratori ràpid que necessiti ventilació no invasiva o invasiva (COV respiratory severity scale ≥ 3).*
- *Presència d'altres fallades orgàniques (principalment xoc o escala SOFA ≥ 3).*
- *Criteris de resposta inflamatòria sistèmica greu: en adults nivells elevats d'IL-6 (>40 pg/ml) (alternativament nivells elevats de dímer-D (>1500) o dímer D en augment progressiu).*

No es recomana l'ús de tocilizumab en cas de:

- *AST/ALT amb valors superior a 5 cops el nivells de la normalitat*
- *Neutròfils < 500 cel/mmc*
- *Plaquetes < 50.000 cel/mmc*
- *Sèpsia augmentada per altres patògens diferents al COVID-19*
- *Presència de comorbiditats de mal pronòstic.*
- *Diverticulitis complicada o perforació intestinal.*
- *Infecció cutània en curs.*

Annex 3. Interaccions i precaucions

Es recomana consultar les fitxes tècniques per informació detallada sobre aquests medicaments. Es resumeixen els aspectes més rellevants.

| | <u>Lopinavir/ritonavir comprimits i solució oral</u> | <u>Remdesivir solució per perfusió*</u> | <u>Interferó β 1B solució injectable</u> | <u>Hidroxicloroquina sulfat comprimits</u> | <u>Tocilizumab solució per injecció (Veure criteris a peu de taula)</u> |
|---------------------------|---|---|---|--|---|
| Contraindicacions: | <p>Insuficiència hepàtica greu Ús concomitant amb medicaments que interaccionen de forma greu amb lopinavir/ritonavir:</p> <p>a) Medicaments que es metabolitzen per la mateixa via que lopinavir/ritonavir – major risc de reaccions adverses a aquests medicaments:</p> <ul style="list-style-type: none"> alfuzosina, ranolazina, amiodarona, dronedarona, àcid fusídic, neratinib, venetoclax, colxicina, lurasidona, pimizida, quetiapina, derivats ergòtics, elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, lovastatina, simvastatina, sildenafil, avanafil, vardenafil, midazolam oral, triazolam <p>b) Medicaments que disminueixen les concentracions plasmàtiques de lopinavir/ritonavir – risc de pèrdua d'eficàcia</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipèric (herba de Sant Joan) <p>Informació de la fitxa tècnica. Vegeu també l'apartat d'interaccions.</p> | <p>Malaltia hepàtica greu (Child Pugh ≥ C, AST > 5 cops el límit superior de la normalitat).</p> <p>Insuficiència renal greu: filtrat glomerular ≤ 30 ml/min/1,73 m² o pacients en hemodiàlisi.</p> | <p>Pacients amb hepatopatia descompensada</p> | <p>Alteracions greus de l'agudesesa o el camp visual</p> | |

| | <u>Lopinavir/ritonavir comprimits i solució oral</u> | <u>Remdesivir solució per perfusió*</u> | <u>Interferó β 1B solució injectable</u> | <u>Hidroxicloroquina sulfat comprimits</u> | <u>Tocilizumab solució per injecció (Veure criteris a peu de taula)</u> |
|---------------------|--|---|--|---|--|
| Precaucions: | <p>Insuficiència hepàtica: Lopinavir/ritonavir està contraindicat en la insuficiència hepàtica greu. Els pacients amb insuficiència hepàtica, incloent l'hepatitis crònica, presenten amb major freqüència alteracions de la funció hepàtica. Es recomana monitorar la funció hepàtica durant el tractament.</p> <p>Hemofília. S'han notificat casos d'augment d'hemorràgies en pacients amb hemofília A i B tractats amb inhibidors de la proteasa.</p> <p>Pancreatitis. S'han descrit casos de pancreatitis. En pacients tractats amb lopinavir/ritonavir, si apareixen símptomes clínics, s'ha de valorar la possibilitat de la pancreatitis.</p> <p>Prolongació de l'interval PR. Es recomana precaució en pacients amb cardiopatia estructural subjacent, amb anomalies preexistents en el sistema de conducció o en cas de tractament amb altres fàrmacs que afecten l'interval PR com el verapamil.</p> | | <p>Trastorns del sistema nerviós. Es recomana evitar l'ús en pacients amb malaltia psiquiàtrica o depressió greu, especialment en cas d'antecedents d'ideació suïcida. Es recomana precaució en pacients amb antecedents de convulsions, especialment en cas d'epilèpsia no controlada.</p> <p>Alteracions analítiques. S'han notificat casos de neutropènia i trombocitopènia.</p> <p>Trastorns hepatobiliars. L'interferó β 1B pot provocar augments asimptomàtics de les transaminases sèriques.</p> <p>Síndrome nefròtic. S'han notificat casos de síndrome nefròtic amb diferents nefropaties subjacents.</p> <p>Trastorns cardíacs. Es recomana precaució en pacients amb patologia cardíaca prèvia. No hi ha constància que tingui toxicitat cardíaca directa, però el síndrome pseudogripal associat a l'interferó podria empitjorar la clínica cardíaca en alguns pacients.</p> <p>Immunogenicitat i reaccions locals en el lloc d'administració.</p> | <p>Trastorns oculars. La hidroxicloroquina pot provocar trastorns oculars de tres tipus: queraopatia, afectació de l'iris/cos ciliar i retinopatia.</p> <p>Trastorns hematològics. S'han descrit alteracions hematològiques com l'agranulocitosi, l'anèmia aplàsica i la trombocitopènia. Es recomana precaució en tractaments prolongats.</p> <p>Hipoglucèmia. Pot provocar hipoglucèmia greu. Es recomana precaució en pacients diabètics</p> <p>Insuficiència renal o hepàtica. Es recomana precaució per major risc de retinopatia i altres reaccions adverses. Pot ser necessari ajustar la dosi en pacients amb funció renal o hepàtica alterada.</p> <p>Altres. Es recomana precaució en cas d'alcoholisme o medicació hepatotòxica, epilèpsia no controlada o antecedents de dermatitis greu.</p> | <p>Infeccions i tuberculosi. S'han notificat infeccions greus i en alguns casos mortals en pacients que reben tractament immunosupressor en patologies com l'artritis reumatoide.</p> <p>Complicacions de la diverticulitis. S'han notificat casos poc freqüents de perforacions diverticulars. La fitxa tècnica recomana precaució en pacients amb artritis reumatoide i antecedents d'úlceres intestinal o diverticulitis.</p> <p>Reaccions d'hipersensibilitat. S'ha de disposar de possibilitat de tractament per si apareix una reacció d'hipersensibilitat.</p> <p>Malaltia hepàtica i elevació de transaminases. S'han notificat elevacions transitòries de les transaminases hepàtiques durant el tractament amb tocilizumab.</p> <p>Trastorns hematològics. S'han descrit casos de disminució del recompte de neutròfils, especialment quan es combina el tractament amb metotrexat. La fitxa tècnica no recomana iniciar el tractament si el recompte de neutròfils està per sota de $2 \times 10^9/L$.</p> |

| | <u>Lopinavir/ritonavir comprimits i solució oral</u> | <u>Remdesivir solució per perfusió*</u> | <u>Interferó β 1B solució injectable</u> | <u>Hidroxicloroquina sulfat comprimits</u> | <u>Tocilizumab solució per injecció (Veure criteris a peu de taula)</u> |
|----------------------|--|--|--|---|---|
| Interaccions: | <p>Els dos principis actius són inhibidors del CYP3A del P450 i no s'haurien d'administrar conjuntament amb medicaments que el seu aclariment depengui en gran mesura del CYP3A.</p> <p>A l'apartat de contraindicacions s'han descrit els medicaments contraindicats d'acord amb la informació de la fitxa tècnica. Tanmateix, hi ha altres fàrmacs que es recomana no administrar conjuntament: rifampicina, disopiramida, flecainida, apixaban, rivaroxaban, clopidogrel, ticagrelor, ziprasidona i domperidona.</p> <p>Es pot consultar informació actualitzada sobre interaccions en els enllaços següents: http://www.covid19-druginteractions.org/ http://www.interaccionesvih.com/docs/Interacciones%20importantes%20con%20Kaletra%20e%20Hidroxicloroquina_20%20marzo%202020_COVID.pdf</p> | <p>Amb la informació disponible fins ara, es considera que remdesivir té un bon perfil d'interaccions. No es recomana l'administració concomitant amb hipèric (herba de Sant Joan).</p> <p>Es recomana precaució amb medicament inotrópics i vasopressors (adrenalina, dobutamina, noradrenalina, vasopressina).</p> <p>Es pot consultar informació actualitzada sobre interaccions en l'enllaç següent: http://www.covid19-druginteractions.org/</p> | <p>No s'han identificat interaccions farmacològiques rellevants.</p> | <p>Risc potencial d'interacció amb lopinavir/ritonavir: poden prolongar l'interval QT de l'ECG, amb risc d'arítmies per torsades de pontes.</p> <p>Segons fitxa tècnica, no es recomana l'ús concomitant amb tacrolímús tòpic i pimecrolímús ni moxifloxacina.</p> <p>No es recomana l'ús concomitant amb altres fàrmacs susceptibles de provocar arítmies i torsades de pointes (amiodarona, flecainida, citalopram, escitalopram, ziprasidona, etc.). Precaució amb azitromicina que també pot prolongar l'interval QT.</p> <p>Evitar l'administració concomitant d'hipèric (herba de Sant Joan) i rifampicina per risc de pèrdua d'eficàcia de la hidroxicloroquina.</p> <p>Es pot consultar informació actualitzada sobre interaccions en els enllaços següents: http://www.covid19-druginteractions.org/ http://www.interaccionesvih.com/docs/Interacciones%20importantes%20con%20Kaletra%20e%20Hidroxicloroquina_20%20marzo%202020_COVID.pdf</p> | <p>No s'han d'administrar vacunes vives o vacunes vives atenuades.</p> <p>La fitxa tècnica recomana precaució quan s'inicia tocilizumab si el pacient està tractat amb fàrmacs que es metabolitzen pel CYP 3A4, 1A2 o 2C9. No obstant això, la majoria de bases de dades d'interaccions no consideren aquestes interaccions com a clínicament rellevants.</p> |

*Medicament en investigació no autoritzat a Europa. No disposa de fitxa tècnica.