

## PROCEDIMIENTOS DE FARMACIA HOSPITALARIA PARA LA GESTIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES EN LA ENFERMEDAD POR EL NUEVO CORONAVIRUS SARS-CoV-2 (COVID-19)

### Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

#### JUSTIFICACIÓN

Ante la situación actual provocada por la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19), la farmacia hospitalaria es un eslabón imprescindible en el sistema sanitario. Con el objeto final de contribuir de la mejor manera posible a la gestión del tratamiento con antivirales, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria emite las siguientes recomendaciones:

#### TRATAMIENTO

El protocolo aconsejado por el Ministerio de Sanidad para el tratamiento del coronavirus COVID-19 está disponible y se actualiza permanentemente en:

<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>

El tratamiento antiviral específico contempla los siguientes medicamentos (requieren consentimiento informado):

**Lopinavir/ritonavir oral** (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*. 2020 Feb 27. doi: 10.1002/jmv.25729)

Lopinavir/ritonavir oral + interferon beta-1B subcutáneo

Lopinavir/ritonavir oral +interferon alfa- 2B nebulizado

Remdesivir vial intravenoso

#### ANTIVIRALES DISPONIBLES

LOPINAVIR/RITONAVIR:           LOPINAVIR/RITONAVIR 200/50 mg comprimidos recubiertos  
  KALETRA 200/50 mg comprimidos recubiertos  
  KALETRA 80/20 mg solución oral 60 ml

INTERFERON BETA-1B:           BETAFERON 250 mcg/ml polvo y disolvente para inyectable

EXTAVIA 250 mcg/ml polvo y disolvente para inyectable

INTERFERON ALFA-2B                      INTRONA 10 millones solución inyectable vial

REMDESIVIR:                                Remdesivir 150 mg vial solución para perfusión  
    Remdesivir 100 mg vial solución para perfusión

## CUSTODIA Y CONTROL DE STOCK

Los antivirales anticoronavirus deben estar adecuadamente custodiados y bajo supervisión directa, con control estricto de stock y recuentos frecuentes.

## DOSIFICACIÓN

### Dosificación adultos

- LOPINAVIR/RITONAVIR:                400/100 mg/12 horas oral x 14 días
- IFN BETA-1b                                250 mcg/48 horas sc x 14 días
- IFN ALFA-2B: En España no hay comercializada ninguna presentación para inhalación. Se deberá utilizar la presentación para perfusión. 5 millones UI/ml agregando 2 ml de suero salino estéril. Nebulización con interferón- $\alpha$ 2b 100.000–200.000 UI/kg para casos leves, y 200.000–400.000 UI/kg para casos graves, dos veces/día durante 5–7 días
- REMDESIVIR: dosis de carga el primer día de 200 mg/iv seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/iv al día desde el día 2 al día 10.

### Dosificación pediátrica

- LOPINAVIR/RITONAVIR: Duración 7 días (máximo 14 días). La dosificación se calculará a partir de lopinavir, pero hay que tener en cuenta que el tratamiento siempre se realizará con la especialidad co-formulada lopinavir/ritonavir.

<b>Pautas de dosificación pediátrica basadas en peso corporal (&gt; 6 meses -18 años)</b>		
<b>Peso corporal (Kg)</b>	<b>Dosis en mg/kg c/12 horas</b>	<b>Volumen de la solución* oral administrada con comida cada 12 horas (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir por ml). Se puede administrar SNG que no sea de poliuretano y lavar posteriormente con leche.</b>
<b>7 a 15 kg</b> 7 a 10 kg > 10 kg < 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml 1,75 ml
<b>15-40 kg</b> 15-20 kg >20 -25 kg >25 -30 kg >30 -35 kg > 35-40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4 ml 4,75 ml
<b>&gt; 40 kg</b>	Dosis de adulto	<b>400 mg/100 mg c/12 horas</b>

\*El volumen de ml de la solución oral corresponde a la media del peso.

<b>Pauta posológica de 2 semanas a 6 meses</b>		
<b>Basada en peso (mg/kg)</b>	<b>Basada en ASC (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dos veces al día con comida.</b>
16/4 mg/kg (corresponde a 0,2ml/kg)	300/75 mg/m <sup>2</sup> (corresponde a 3,75 ml/m <sup>2</sup> ).	Dos veces al día con comida.

\*El área de la superficie corporal (ASC) se puede calcular según:  $\sqrt{\text{Altura (cm)} \times \text{peso (kg)} / 3600}$

#### *Precauciones:*

La solución oral contiene un 42,4% de etanol y 15,5% de propilenglicol como excipientes. Se deberá tener especial precaución si se realiza el tratamiento con la solución oral, debido a la posible toxicidad por propilenglicol.

No se puede administrar si la edad postmenstrual es <42 semanas y la edad postnatal es <14 días, por el riesgo de toxicidad.

- **INTERFERON ALFA-2B (INTRONA®):**

Nebulización de 100.000-200.000 UI/kg para casos leves; 200.000-400.000 UI/kg en casos graves, dos veces / día durante 5-7 días

- **INTERFERON BETA-1B**

- **<12 años:** No hay información en menores de 12 años

- **12-16 años:** 250 mcg (8,0 millones de U) de Interferón beta 1B sc /48h durante 14 días.

En ficha técnica se recomienda comenzar con 62,5 microgramos (0,25 ml) sc/48h e ir aumentando 62,5 microgramos (0,25 mL) cada vez hasta alcanzar la dosis de 250 microgramos (1,0 ml) sc/48h

- REMDESIVIR:

Las dosis propuestas para la población pediátrica son:

- $\geq 40$  kg de peso: igual que adultos: dosis de carga del primer día de 200 mg / IV seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg / IV al día desde el día 2 al día 10.
- $<40$  kg de peso: dosis de carga del primer día de 5 mg / kg iv seguido de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg / kg iv en el día desde el día 2 al día 9.

## AYUDAS A LA PRESCRIPCIÓN

- Ante la prescripción de un tratamiento antiviral para coronavirus se debe disponer de un sistema de validación, gestión y dispensación urgente durante todo el día.
- Los protocolos de prescripción deben estar disponibles en los sistemas electrónicos de prescripción y protocolizada su dosificación y duración de tratamiento.
- Ante la prescripción de lopinavir/ritonavir se utilizará siempre que sea posible tratamiento con comprimidos.
- La solución oral de lopinavir/ritonavir se reservará para pacientes en UCI intubados.
- Se recomienda visitar <http://www.covid19-druginteractions.org/> o cualquier otra fuente de información contrastada para la validación de posibles interacciones o ajuste de la prescripción a los pacientes con cualquier tratamiento prescrito.

## INTERACCIONES

Comprobar interacciones en

<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

<http://www.covid19-druginteractions.org/>

## CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS DE ALGUNOS DE LOS FÁRMACOS EMPLEADOS

### Comprimidos de lopinavir/ritonavir

Se solicita a través de la AEMPS.

#### Condiciones de administración:

Los comprimidos de lopinavir/ritonavir no se pueden triturar o machacar pues disminuye el área bajo la curva (biodisponibilidad) del 45-47% respectivamente de lopinavir y de ritonavir (Best et al. JAIDS 2011; 58: 385-91).

Los comprimidos se deben tragar enteros, sin masticar, ni romper ni triturar, por riesgo de rotura de la estructura. Los comprimidos están recubiertos por un film y formulados con Meltrex (Melt Extrusion Technology) para mejorar la escasa solubilidad del lopinavir/ritonavir, mediante dispersión del medicamento en el polímero (Klein et al. JAIDS 2007; 44: 401-410).

#### **Solución oral de lopinavir/ritonavir**

Se solicita a través de la AEMPS.

La solución oral contiene 80/20mg/ml lopinavir/ritonavir, la dosis es 400/100mg/12 h, 5 ml/12 h.

Con un frasco de 60 ml se dispone para 6 días de tratamiento. En caso necesario, podría valorar reenvasarse en jeringas orales de 5mL, que no contengan poliuretano, con una caducidad máxima de 14 días.

La solución oral se reservará para pacientes intubados en UCI.

#### Condiciones de administración:

Debido a que la solución oral tiene alcohol, no se recomienda su uso con sondas de alimentación de poliuretano, debido a su incompatibilidad potencial, debiendo utilizarse sondas de silicona o polivinilo.

#### **Remdesivir**

Se debe pedir a través de la aplicación de la AEMPS de medicamentos en situaciones especiales:

<https://mse.aemps.es/mse/loginForm.do>

Se debe acceder mediante las claves de cada centro. Una vez dentro de la aplicación, se busca "remdesivir" en la solapa de "Info Medicamentos" y está la información necesaria actualizada.

En caso de que haya algún problema en la web de la AEMPS, se puede contactar con [medicamentos\\_especiales@aemps.es](mailto:medicamentos_especiales@aemps.es) y en el teléfono de la AEMPS 687010380 (**teléfono habilitado únicamente para profesionales sanitarios, no para pacientes**), aunque este teléfono puede modificarse.

Las recomendaciones actualizadas están dentro de la aplicación de la AEMPS y actualmente también se envía solicitud al laboratorio Gilead. Las instrucciones se actualizarán en la web de Medicamentos en situaciones especiales de la AEMPS. Una vez tramitado el medicamento, tarda entre 48-72h en llegar.

### *Preparación y administración:*

Remdesivir 150 mg vial. Cada vial debe reconstituirse con 30 mL de API, obteniendo una concentración final de 5 mg/mL. La dosis se diluye en 100-250 mL de SF a pasar en 30 min.

Remdesivir 100mg vial. Cada vial debe reconstituirse con 19 mL de API, obteniendo una concentración final de 5 mg/mL. La dosis se diluye en 100-250 mL de SF a pasar en 30 min.

Estabilidad 4 h a temperatura ambiente y 24 h en frigorífico.

### **NOTA**

Se están utilizando otros medicamentos, con una evidencia muy limitada y fuera de ficha técnica, como son la hidroxiclороquina, cloroquina, darunavir/cobicistat y tocilizumab.

### **Dosis de Hidroxiclороquina:**

Adultos: 400 mg/12 h el día 1 seguido de 200 mg/12 h oral x 4 día

[Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P](#) 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). [Clin Infect Dis](#). 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]

Pediatría: Inicialmente tratar durante 5 días (máxima duración 14 días). Si se mantiene más de 5 días, bajar dosis a la mitad.

- <6 años: hidroxiclороquina sulfato 6,5 mg/kg/día dividido cada 12 horas (max 400 mg/día)
- >6 años: hidroxiclороquina sulfato 10 mg/kg/día dividido cada 12 horas (max 400 mg/día)

\*\* NOTA: 200 mg de sulfato de hidroxiclороquina equivalen a 155 mg de hidroxiclороquina base.

Para el ajuste de dosis, puede ser necesario elaborar fórmulas magistrales orales sólidas -cápsulas duras que pueden abrirse para facilitar su administración- o bien suspensión oral de hidroxiclороquina a una concentración de 25 mg/ml, con buenos datos de estabilidad publicados.

McHenry AR, Wempe MF, Rice PJ. Stability of Extemporaneously Prepared Hydroxychloroquine Sulfate 25-mg/mL Suspensions in Plastic Bottles and Syringes. *Int J Pharm Compd*. 2017 May-Jun;21(3):251-254.

### **Tocilizumab**

En base a la experiencia clínica del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19, la AEMPS recomienda reservar el uso a los pacientes que cumplan los siguientes criterios clínicos:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score=2)	AST/ALT con valores superiores a 5 veces los niveles de normalidad.
Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (COVID respiratory severity scale $\geq 3$ )	Neutrófilos < 500 cell/mmc
Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente Shock o escala SOFA $\geq 3$ )	Plaquetas <50.000 cell/mmc
Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave	Sepsis documentada por otros patógenos que no sean COVID-19
Adultos: Elevados niveles de IL-6 (40>pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (>1500) o dímero-D en progresivo aumento).	Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico.
Pediatría: Elevados niveles de IL-6 (3,5>pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (>400) o dímero-D en progresivo aumento).	Diverticulitis complicada o perforación intestinal
	Infección cutánea en curso (p.e. piodermitis)
	Terapia inmunosupresora anti-rechazo

#### Dosis Adulto:

- Pacientes con peso  $\geq 80$  kg: Una dosis inicial de 600 mg seguido de una segunda infusión de 600 mg con un intervalo de 12 horas entre ambas dosis. (Se deben solicitar 6 viales de 10ml o 15 de 4ml).
- Pacientes con peso <80 kg: Una dosis inicial de 600 mg seguidos de una segunda infusión de 400 mg con un intervalo de 12 horas entre ambas dosis. (Se deben solicitar 5 viales de 10 ml o 13 de 4 ml).

Excepcionalmente, si hay respuesta clínica parcial o incompleta, se valorará una tercera infusión de 400 mg a las 16-24 horas desde la segunda infusión. Se pedirá de forma independiente y deberá cumplir los siguientes criterios: persistencia de fiebre y empeoramiento de parámetros analíticos tales como PCR, IL-6 o dímero-D.

#### Dosis en pediatría:

Está en investigación y se ha planteado como posible tratamiento en pacientes graves. **No hay datos en menores de 2 años.** Requiere determinación de IL-6 pre y tras 24 horas de la última administración.

Se planteará **en pacientes graves ingresados en UCIP y con elevación de IL-6 por encima de los valores del laboratorio de referencia (en general >40 pg/mL) y/o dímero D (>400 ng/mL o en progresivo aumento)**. Las dosis empleadas en síndrome de liberación de citoquinas por CAR T-CELLS son:

- <30 kg 12 mg/kg/iv (diluir hasta 50 cc con SSF y administrar en 1 hora)
- ≥30 kg: 8 mg/kg/iv (diluir hasta 100 cc con SSF y administrar en 1 hora). Dosis máximo 800mg por infusión.

Máximo 3 infusiones con intervalo de 12 horas.

#### *Preparación y administración:*

Tocilizumab se prepara diluido en 100 ml de SF y administrar IV en 1 hora.

Tocilizumab diluido es estable 24 h a Tª ambiente (30°C).

Es importante recordar que, de acuerdo con la nota de la AEMPS “Información a los profesionales sanitarios sobre la distribución de medicamentos relacionados con el tratamiento de COVID-19” “... las evidencias que sustentarían el uso de otros medicamentos son igualmente parciales y preliminares por lo que la AEMPS recomienda que cualquier uso generalizado se plantee en el contexto de estudios clínicos que, al menos, permitan generar alguna evidencia sobre su utilidad”.

La SEFH recomienda hacer seguimiento de los resultados clínicos relacionados con estos medicamentos, dado que el análisis de la información derivada de su uso puede ser crucial a lo largo de las próximas semanas.

## **SOLUCIÓN HIDROALCOHÓLICA TÓPICA**

Ante la falta de solución desinfectante hidroalcohólica se valorará su elaboración en el Servicio de Farmacia siguiendo los protocolos y normativas aplicables.

## **DISPENSACIÓN**

### **Dispensación de antivirales anticoronavirus para COVID-19**

Se recomienda la dispensación en unidosis de los medicamentos.

## Restricción de dispensación de Lopinavir/ritonavir en pacientes VIH

Se recomienda la restricción de dispensación de lopinavir/ritonavir comprimidos a pacientes VIH a un mes de tratamiento.

Se recomienda la restricción de utilización de lopinavir/ritonavir en solución a pacientes VIH, en los que se pasarán a comprimidos todos los pacientes que sea posible.

Se recomienda valorar que en aquellos pacientes con un tratamiento antirretroviral actual que incluya lopinavir/ritonavir sean valorados por sus equipos multidisciplinares y, en la medida de lo posible, se les modifique su pauta a otras actualmente disponibles, siguiendo las recomendaciones de GESIDA (GESIDA 2020 <http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/>).

## Envío y devolución de medicamentos a los pacientes ingresados COVID-19

El envío de la medicación para atender a los pacientes se hará en forma de unidosis. Se desecharán los medicamentos devueltos al Servicio de Farmacia.

Para aquellos horarios en los que no dispongan de presencia física de un farmacéutico hospitalario se recomienda garantizar la disponibilidad de tratamientos en la Unidad de Cuidados Intensivos, y disponer de un kit en la Unidad para casos de urgencia.

## Dispensación y atención a pacientes externos

Medidas especiales para prevenir contagios de COVID19 en las Consultas de Pacientes Externos de Farmacia Hospitalaria

Teniendo en cuenta que el COVID19 tiene una gran capacidad de transmisión, para minimizar la exposición y el riesgo de contagios se recomienda adoptar, entre otras, las siguientes medidas:

1. Medidas dirigidas a los pacientes
  - Se limitará la presencia de pacientes dentro del Servicio de Farmacia, con un máximo de pacientes en el puesto de citación que permita mantener al menos un metro entre ellos.
  - Se dispondrá de un dispensador de gel hidroalcohólico para los pacientes que deseen desinfectarse las manos.
  - Se instará a los pacientes a pedir la cita telefónica o por e-mail en vez de permanecer en la cola de citación. Sería recomendable que estos pacientes si no requieren dispensación de medicación (por

dudas o consultas sobre la medicación) sean atendidos mediante consulta no presencial (telefónica, telemedicina, etc.) mientras dure la alerta sanitaria.

- Se recomienda limitar el acompañamiento de los paciente en las consultas externas de farmacia a, como máximo, una persona.

## 2. Medidas dirigidas al personal de Farmacia:

- El personal evitará en la medida de lo posible tocar documentos del paciente con las manos. Por ello, se comprobará visualmente la documentación e identificación del paciente (DNI o tarjeta sanitaria), evitando pasar tarjetas por los lectores.
- Se dispondrá de un dispensador de gel hidroalcohólico en cada mesa/mostrador de dispensación y se utilizará al menos cada vez que se hayan tocado documentos del paciente y entre pacientes.
- Se dispondrá de un dispensador de gel hidroalcohólico en los mostradores de citación para el personal administrativo y para los pacientes que deseen desinfectarse las manos.
- Se mantendrá una distancia mínima de un metro entre el personal y los pacientes.
- Se recomienda revisar la Historia Clínica del paciente previamente a la consulta para minimizar el tiempo de contacto/exposición con el mismo.
- Se desinfectará con alcohol 70% periódicamente (y específicamente tras atender un paciente con sintomatología respiratoria) la mesa de dispensación, ordenador, teclado, otros objetos que se encuentren en la superficie de la mesa.
- Se mantendrán las puertas de acceso a la Unidad y/o Consulta abiertas siempre que sea posible y en caso de necesidad de confidencialidad desinfectar la manilla tras cada consulta.
- Se dispensará medicación, siempre que sea posible, hasta la consulta médica, con un máximo que minimice los desplazamientos de los pacientes y los contactos con el hospital.
- Se ampliará horarios para un mayor espaciamiento de los pacientes y evitar contactos.
- Se evitará en la medida de lo posible que los pacientes con patología respiratoria o con medicación inmunosupresora acudan a las consultas de farmacia, recomendando que acuda a recoger la medicación un familiar o personas autorizadas.

De modo excepcional, y para aquellos pacientes que estén en aislamiento domiciliario o aquellos que sean atendidos mediante consulta médica no presencial (telefónica, telemedicina, etc.) para evitar exposición y que no tengan ningún familiar, persona autorizada u otro medio para recoger la medicación, valorar la posibilidad de entrega a domicilio a través de los procedimientos que se establezcan en el centro.

## Organización general del Servicio de Farmacia

Se aconseja de forma general la disponibilidad de equipos de trabajo intercambiables e impermeables entre sí para las áreas asistenciales, que no mantengan contacto entre sí y que puedan sustituirse en caso de requerir aislamiento temporal, para que pueda continuarse con la actividad asistencial.

Se aconseja limitar las sesiones para que no exista contacto de todo el equipo, así como las reuniones en las que no pueda mantenerse una distancia de 1,5 m entre los asistentes.

Se recomienda incorporar el uso del teletrabajo en aquellos puestos laborales donde sea indicado y favorecer la flexibilidad horaria, de acuerdo con las instrucciones de los centros.

## Evolución y actualización de las recomendaciones

Dada la excepcionalidad de la situación, será necesario actualizar el presente documento e incorporar todas aquellas recomendaciones y directrices estipuladas por los organismos con competencia en el ámbito sanitario.

Se recomienda revisar permanentemente todas aquellas fuentes de información contrastadas que permitan actualizar el presente documento.

A las medidas propuestas en el presente documento se deben acompañar todas aquellas otras contempladas a nivel local en cada centro.

**Fecha de redacción del procedimiento, 19 de marzo de 2020**

**Referencias:**

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO ESPECÍFICO EN CASO DE INFECCIÓN RESPIRATORIA POR SARS-CoV2 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES CRÓNICAS DE ALTO RIESGO Y EN PACIENTES HOSPITALIZADOS. Asociación Española de Pediatría. 18 de marzo de 2020

Nota de la AEMPS. Tocilizumab. 19 marzo 2020.