



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



## Scheda informativa

### Remdesivir per uso endovenoso nel trattamento di pazienti gravi con COVID-19 (SARS-CoV-2)

A cura del Prof. Antonio D'Avolio

Società Italiana di Farmacologia, Sezione di Farmacologia Clinica  
"Giampaolo Velo"

Aggiornamento del 20 marzo 2020

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

#### Descrizione del farmaco

Remdesivir (RDV, GS-5734) è un pro-farmaco monofosforamidato diastereomerico dell'analogo nucleosidico dell'adenina GS-441524. All'interno delle cellule, il GS-441524 viene convertito nella forma farmacologicamente attiva di trifosfato (GS-443902), che a sua volta è in grado di inibire l'RNA polimerasi RNA-dipendente del virus.

RDV ha mostrato un'attività antivirale ad ampio spettro con una buona efficacia in-vitro ed in vivo su modelli animali contro diversi virus a RNA, geneticamente non correlati ma simili a SARS-CoV-2, come SARS-CoV e coronavirus della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV). Da diversi studi in vitro, RDV sembra essere un promettente candidato per il trattamento della patologia respiratoria COVID-19, in associazione con la Cloroquina [Ref. 1-6].

#### Schema di trattamento nell'uso off-label in pazienti COVID-19 positivi

##### Schema terapeutico proposto

Come raccomandato per l'uso compassionevole, il trattamento con RDV può avere inizio in seguito ad un peggioramento dello stato clinico del paziente. Gilead Science Inc. fornisce il sia il RDV che le istruzioni per la preparazione e la somministrazione endovenosa. Il regime di terapia con RDV è stato già utilizzato con buoni risultati nella sperimentazione clinica della malattia da virus Ebola e, recentemente, è diventato oggetto di due studi di fase III su pazienti COVID-19 in Italia [7-9].

Secondo le raccomandazioni del produttore, lo schema terapeutico per gli adulti inizia con una dose di carico di 200 mg il giorno 1 e prosegue con 100 mg al giorno per 5 o 10 giorni (se il paziente rientra nella fase di studio sponsorizzato, nel braccio dei 10 giorni) da somministrare per via endovenosa per 1 ora.

**Segreteria Organizzativa:** Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

**Sede del Presidente:** Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

**Sede del Presidente Eletto:** Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

**Sede del Segretario:** Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



**Il trattamento generalmente è accompagnato da altro trattamento (clorochina/idrossiclorochina) e/o altro antivirale (lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir) e/o steroideo (desametasone) e/o anti IL-6 (tocilizumab).**

GIORGIO RACAGNI  
*Presidente*

GIUSEPPE CIRINO  
*Presidente Eletto*

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
*Consiglieri*

CARLA GHELARDINI  
*Segretario*

ALESSANDRO MUGELLI  
*Past President*

## Criteri di selezione pazienti

### *Criteri di inclusione*

- Ospedalizzazione (accompagnata da febbre definita da temperatura  $\geq 36.6$  °C nel cavo ascellare,  $\geq 37.2$  °C orale, or  $\geq 37.8$  °C rettale)
- Positività confermata a SARS-CoV-2 con PCR(  $\leq 4$  giorni prima della randomizzazione, se in studio clinico)
- Evidenza radiografica di infiltrato polmonare
- Ventilazione invasiva meccanica

### *Criteri di esclusione*

- Evidenza di fallimento multiorgano
- Necessità del pressore per mantenere la pressione sanguigna
- ALT con valori superiori a 5 volte i livelli di normalità
- Clearance della creatinina  $<30$  mL/min o in dialisi o in emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH)

## Monitoraggio tossicità farmaco

*N.B. Dati da studi per l'EBOLA [Ref. 10]*

L'infusione di una singola dose di RDV, da 3 a 225 mg, è stata ben tollerata e non sono state osservate tossicità che abbiano richiesto una riduzione della dose. Nessuna reazione avversa legata al trattamento è stata osservata in più di un soggetto per gruppo di studio. Non è stata osservata alcuna evidenza di tossicità renale o epatica. Tutte le reazioni avverse osservate sono comunque state di grado 1 o 2.

Somministrazioni endovenose ripetute di RDV (150 mg al giorno per 7 o 14 giorni) sono state generalmente ben tollerate. Nessun soggetto ha riportato eventi avversi di grado 3 o 4 durante lo studio. Sono stati osservati aumenti reversibili di grado 1 o 2 delle AST o delle ALT in molti soggetti, senza però osservare anomalie nella bilirubina totale, nella fosfatasi alcalina (ALP) o nei valori di albumina. Non è stata riportata alcuna anomalia o modifica clinicamente significativa del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR).

Infine, RDV non ha mostrato alcun effetto sulla funzionalità renale in studi condotti su somministrazioni ripetute.

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



## Approvvigionamento di Remdesivir

### Richiesta fornitura Remdesivir

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

Tale farmaco non risulta attualmente registrato per il trattamento di pazienti affetti da COVID-19, pertanto l'unica possibilità di accesso al farmaco è attraverso la richiesta di uso terapeutico a Gilead.

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

La richiesta di uso terapeutico compassionevole deve essere redatta per ogni singolo paziente e, dopo l'accettazione da parte di Gilead, è necessario ottenere il parere del Comitato Etico.

Di seguito è riportata la procedura (a titolo di esempio, riferita all'ASL Città di Torino) per la richiesta di uso terapeutico di Remdesivir.

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

#### STEP - 1

Il medico richiede a Gilead la richiesta per uso nominale attraverso piattaforma dedicata: <https://rdvcu.gilead.com/>, dandone comunicazione ai referenti medici e della farmacia per ciascun centro.

Se l'azienda approva la fornitura di farmaco per uso terapeutico, la stessa dovrà fornire

- documento di approvazione nominale per ogni paziente

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

#### STEP - 2

Il medico richiedente compila e firma i seguenti documenti relativi al singolo paziente necessari per la sottomissione a Comitato Etico (CE)

- Richiesta di ATTIVAZIONE, se si tratta della prima richiesta effettuata da presidio, o richiesta di ESTENSIONE per le richieste successive al primo paziente (solo se stesso reparto)
- Assunzione di responsabilità
- Relazione clinica. In alternativa è possibile estrapolare, se possibile, relazione clinica dalla piattaforma dedicata di Gilead
- Dichiarazione del grado di comparabilità
- CV del medico responsabile della richiesta e del trattamento

#### STEP - 3

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Il medico richiedente invia per e-mail una scansione di tutti i documenti firmati di cui al punto 3, unitamente ai documenti forniti dalla ditta di cui al punto 2, alla SC Farmacie Ospedaliere.

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

STEP - 4

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

La SC Farmacie Ospedaliere provvederà ad inoltrare al CE la richiesta inviandola all'indirizzo e-mail del comitato etico, mettendo in cc i seguenti indirizzi: medico richiedente, Referente clinico e referenti farmacia ospedaliera.

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

Oltre ai documenti inviati dal medico richiedente, vengono aggiunti i seguenti documenti comuni per tutte le richieste:

- Foglio informativo e consenso informato
- Informativa e consenso privacy
- Protocollo di trattamento
- IB Remdesivir
- Istruzioni

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

STEP – 5

Ottenuto il parere favorevole da parte del CE, il medico richiedente provvederà a fare richiesta a Gilead secondo le procedure comunicate dalla ditta, indicando il riferimento della Farmacia del PO coinvolto a cui inviare il farmaco. Sarà cura del farmacista di riferimento la comunicazione di avvenuta ricezione al medico richiedente.

## Riferimenti bibliografici

1. Wang, M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. (2020)
2. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020 Jan 10;11(1):222.
3. Sheahan, T. P. et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci. Transl. Med. 9, eaal3653 (2017).
4. Warren, T. K. et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. Nature 531, 381–385 (2016).

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



5. Gordon, C. J., Tchesnokov, E. P., Feng, J. Y., Porter, D. P. & Gotte, M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Biol. Chem.* (2020) doi:10.1074/jbc.AC120.013056.

GIORGIO RACAGNI  
*Presidente*

6. Lu, H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci. Trends* (2020) doi:10.5582/bst.2020.01020.

GIUSEPPE CIRINO  
*Presidente Eletto*

7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664>

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
*Consiglieri*

8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656>

9. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019;381:2293-303.

CARLA GHELARDINI  
*Segretario*

10. WHO R&D Blueprint – Ad-hoc Expert Consultation on clinical trials for Ebola Therapeutics (<https://www.who.int/ebola/drc-2018/treatments-approved-for-compassionate-use-update/en/>) Deliberations on design options for randomized controlled clinical trials to assess the safety and efficacy of investigational therapeutics for the treatment of patients with Ebola virus disease. Appendix 4. Summaries of evidence from selected experimental therapeutics, as of October 2018

ALESSANDRO MUGELLI  
*Past President*

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>