



COVID-19 e ANTIPSICOTICI LONG-ACTING INJECTABLE (LAI)

Occorre osservare come i quesiti presenti in ogni sezione siano connessi reciprocamente e debbano pertanto venir letti insieme. Per ogni quesito clinico è disponibile un link che rimanda all'evidenza a supporto della raccomandazione fornita.

Si invita a leggere le seguenti raccomandazioni insieme alle indicazioni istituzionali per la garanzia della protezione individuale e la prevenzione dell'infezione da COVID.

Risorse utilizzate per "Covid-19 e Antipsicotici long-acting injectable (LAI): Public Health England, Royal College of Psychiatrists (RCPsych), SLAM NHS Trust (via RCPsych), medicines.org.uk, North East London NHS Foundation Trust (NELFT), Camden and Islington NHSFT, NHS Specialist Pharmacy Service, Psychotropic Drug Directory 2018 (S. Bazire), Lloyd-Reinhold, SIP, SIEP, AIFA.

Queste raccomandazioni includono informazioni circa gli antipsicotici LAI attualmente autorizzati in Italia (Xeplion®, Trevicta®, Abilify Maintena®, Risperdal Consta®, Zypadhera®). Esse potrebbero pertanto non essere accurate per diverse formulazioni in commercio. Qualora si utilizzi una diversa formulazione, si invita a far riferimento alla scheda tecnica del produttore.

Le raccomandazioni per i singoli farmaci, per quanto riguarda la dose e gli intervalli di somministrazione, fanno riferimento alle linee guida SmPC/IMPD ed AIFA.

Iniziare antipsicotici in formulazione LAI/depot

Posso iniziare la terapia con antipsicotici LAI/depot nel mio paziente?

Sì, pur tenendo conto che i clinici dovranno verificare le disposizioni locali in merito alla somministrazione di queste iniezioni.

Inoltre, occorre considerare le seguenti raccomandazioni valide in generale per tutti i farmaci psicotropi:

- Occorre valutare attentamente se quello attuale costituisca il miglior momento per interrompere o cambiare farmaco nei pazienti in terapia con antidepressivi, ansiolitici e antipsicotici. In alcune circostanze ciò può essere inevitabile per via di esigenze cliniche, ma in ogni caso il rationale clinico deve essere accuratamente documentato e deve essere disposto un adeguato monitoraggio.
- Per molti pazienti si può probabilmente raccomandare la continuazione della consueta terapia fino a che essa non possa essere discussa direttamente con il curante, e il paziente possa essere coinvolto in una decisione condivisa. Si deve tener conto del fatto che l'ansia, la depressione e i sintomi psicotici possono più facilmente peggiorare durante situazioni di stress estremo ed isolamento sociale. I pazienti saranno infatti sottoposti ad un maggior rischio di recidiva o ricorrenza di sindromi affettive o psicotiche.
- Raccomandare ai pazienti di continuare il consueto dosaggio terapeutico fino a che i provvedimenti e le misure messe in atto in ambito sanitario per contrastare la diffusione di COVID-19 non siano revocate, e solo allora considerare eventuali riduzioni o interruzioni della terapia in atto, discutendone con il proprio curante.

[\[link\]](#)

Gestire pazienti che sono già in cura con antipsicotici LAI

Come devo gestire in generale lo schema di somministrazione degli antipsicotici LAI durante la pandemia di COVID-19?

- Per molti pazienti, l'interruzione o la mancata somministrazione per lunghi periodi dei farmaci potrebbe condurre ad un deterioramento dello stato mentale comportando rischi sia per stessi che per gli altri. Ciò potrebbe compromettere anche la capacità dei pazienti di attenersi alle precauzioni e alle norme da seguire per evitare la trasmissione e la diffusione di COVID-19.
- Pertanto i pazienti in terapia di mantenimento con LAI dovrebbero proseguirne la somministrazione se possibile.
- Il ruolo degli antipsicotici LAI è un trattamento clinicamente necessario e deve essere continuato per i pazienti con patologia mentale cronica. Mentre ci sono alcuni pazienti in cui è possibile passare a un trattamento orale, altri ne sarebbero destabilizzati. Gli individui con gravi malattie mentali possono incorrere in un rischio molto più elevato di morbilità e mortalità anche quando vengono forniti trattamenti continui e stabilizzanti; la sospensione di questo trattamento potrebbe quindi aumentare il rischio di scompenso fisico e psichiatrico. Questi rischi sono aumentati durante la pandemia di COVID-19 a causa della riduzione del supporto e dell'accesso alle cure ambulatoriali, inclusi i servizi di farmacia.
- Gli operatori potrebbero anche nutrire preoccupazioni rispetto alla somministrazione di questi farmaci dato il contatto ravvicinato richiesto.
- Occorre considerare la somministrazione di depot come una circostanza ad alto rischio.
- Gli operatori devono considerare altre opzioni disponibili incluse dettagliate raccomandazioni circa i singoli farmaci, e provvedimenti generali quali:
 - Incrementare l'intervallo di somministrazione del depot dove possibile, e.g. al posto di somministrazioni settimanali o bisettimanali, incrementare fino a somministrazioni mensili.
 - Si ricordi che intervalli di somministrazione più lunghi non diminuiscono l'efficacia del farmaco a patto che la dose totale rimanga la stessa.
 - Per i pazienti in terapia con paliperidone LAI mensile considerare il passaggio alla formulazione trimestrale, laddove possibile.
 - Considerare che tutti i pazienti e gli operatori possono essere portatori asintomatici o essere infetti con COVID-19. Tutte le situazioni che contemplino un contatto ravvicinato, come ad esempio la somministrazione di depot, richiedono necessariamente l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale (DPI). Occorre sempre spiegare con anticipo che cosa si sta facendo e per quale motivo in modo tale di non allarmare i pazienti.

[\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#)

Come mi devo comportare nel caso in cui un paziente in terapia con antipsicotici depot/LAI sia sottoposto ad un regime di autoisolamento in presenza o meno di sintomi suggestivi di infezione da COVID-19?

- Qualora il paziente descriva sintomi suggestivi di COVID-19, e debba ricevere la somministrazione di depot/LAI, consultare il prescrittore e considerare una strategia terapeutica alternativa nel breve termine. Ad esempio, posticipare il trattamento di due settimane (nel caso in cui il paziente sia stabile a livello psicopatologico e il rischio di una rapida ricaduta sia basso) oppure passare alla formulazione per os (si veda successivamente per ulteriori dettagli e si faccia riferimento alle raccomandazioni relative alle equivalenze di dose).
- Qualora si decida di procrastinare la somministrazione del depot/LAI, assicurarsi che un'accurata valutazione del rischio sia concordata e documentata, garantendo un adeguato follow-up della salute mentale e fisica e concordando una data precisa in cui rivalutare la somministrazione del depot.
- Qualora il paziente descriva sintomi suggestivi di COVID-19 ma sia essenziale somministrare il depot/LAI, occorre farlo indossando adeguati DPI e seguendo le norme e le procedure di prevenzione dell'infezione.
- In ogni caso, assicurarsi che un piano chiaro e completo sia documentato e concordato con il paziente, i suoi curanti e la figura incaricata della tutela del paziente stesso, garantendo un adeguato follow-up dopo la somministrazione e il monitoraggio della salute mentale e fisica. Assicurarsi che anche il curante medico di medicina generale sia informato di ogni cambiamento apportato alla terapia farmacologica.

In alcuni pazienti, potrebbe essere appropriato passare dalla somministrazione depot a quella equivalente orale. Tuttavia, è importante valutare quali siano i rischi di:

- Recidiva o destabilizzazione qualora la dose del farmaco per os sia troppo bassa o il paziente non sia stato compliant all'assunzione per os.
- Peggioramento della malattia in seguito allo stress e all'ansia derivanti dal cambio di somministrazione.
- Possibili errori medici che possono verificarsi durante il cambio terapeutico:
 - Difficoltà ad individuare la corretta dose equivalente con necessità di periodi più prolungati per adeguare la posologia.
 - Effetti collaterali indotti dalla combinazione dei farmaci mentre si attua il cambio terapeutico o effetti collaterali causati dalla somministrazione di dosi equivalenti per os troppo alte.

In alternativa, se appropriato si può prendere in considerazione il passaggio a depot che richiedono intervalli di somministrazione più lunghi (si vedano successivamente i dettagli relativi ai singoli farmaci).

I pazienti che cambiano depot o modificano l'intervallo di somministrazione, devono essere rivalutati almeno una settimana dopo per monitorare l'eventuale comparsa di effetti avversi o di eventuali sintomi suggestivi di ricaduta. Tali rivalutazioni possono essere effettuate anche per via telematica laddove considerato appropriato.

[\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#)

Ulteriori considerazioni

I pazienti in terapia con antipsicotici LAI/depot sono soggetti ad un maggior rischio di contrarre l'infezione da COVID-19?

Attualmente non esistono specifiche raccomandazioni. Tuttavia, pazienti in terapia con antipsicotici LAI potrebbero effettivamente essere soggetti a maggior rischio, per via di problematiche di salute in comorbidità. La psicosi e l'utilizzo di antipsicotici (specialmente nel lungo termine) sono associati ad un aumentato rischio di obesità, problematiche cardiache e respiratorie (incluso il fumo). Queste problematiche sono associate ad un aumentato rischio di contrarre forme cliniche più gravi di infezioni da COVID-19.

[\[link\]](#)

Gestione dei singoli farmaci

Le raccomandazioni per i singoli farmaci, per quanto riguarda la dose e gli intervalli di somministrazione, fanno riferimento alle linee guida SmPC/IMPD ed AIFA.

Paliperidone singola somministrazione mensile (PP1M)

Il paliperidone a singola somministrazione mensile (PP1M) dovrebbe venir somministrato una volta al mese nello stesso giorno ogni mese.

Quanto posso estendere gli intervalli di somministrazione delle iniezioni?

Le iniezioni di paliperidone mensile possono essere somministrate da 7 giorni prima a 7 giorni dopo il giorno previsto ogni mese.

Se le iniezioni mensili di paliperidone vengono ritardate assicurarsi che il paziente riceva il giusto numero di iniezioni nell'arco di un anno. Per fare ciò, se si ritarda un'unica somministrazione, cercare di tornare allo schema usuale nel mese successivo. Ad es., se il paziente ha ricevuto una somministrazione il giorno 1 Gennaio, e ritardato quella di Febbraio ricevendola il giorno 8, tentare di programmare la successiva il giorno 1 Marzo.

[\[link\]](#)

Cosa devo fare se il paziente salta una somministrazione?

- <6 settimane dall'ultima iniezione: somministrare la dose di farmaco prestabilita il prima possibile, seguita da iniezioni mensili regolari.
- da >6 settimane a 6 mesi dall'ultima iniezione: se la consueta dose mensile è 50-100mg, somministrare tale dose a livello deltoideo il prima possibile. Ripetere la medesima dose (50mg - 100mg) una settimana dopo (giorno 8), successivamente riprendere lo schema di somministrazione mensile. Se la consueta dose è 150mg, somministrare a livello deltoideo 100 mg e in seguito altri 100mg una settimana dopo, successivamente riprendere la consueta dose di 150 mg al mese.

Come passo alla terapia orale?

Valutare in primo luogo se la formulazione di paliperidone per os sia disponibile. In caso contrario, potrebbe essere necessario passare alla somministrazione di risperidone per os o di un altro antipsicotico in base alla tolleranza individuale. Iniziare l'antipsicotico per via orale nel giorno in cui sarebbe prevista la dose di PP1M ma incrementare la posologia lentamente poiché significativi livelli ematici di paliperidone possono persistere fino a 6 mesi.

In alternativa considerare la somministrazione di paliperidone trimestrale (PP3M) per i pazienti che sono stabili e hanno assunto per 6 mesi la formulazione mensile di paliperidone (PP1M).

Il paliperidone trimestrale deve essere iniziato al posto del paliperidone mensile in corrispondenza della data di somministrazione prevista (con un intervallo di ± 7 giorni). La dose di paliperidone trimestrale si deve basare su quella precedente di paliperidone mensile, utilizzando una dose 3.5 volte più alta.

[\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#)

Paliperidone trimestrale (PP3M)

Il paliperidone trimestrale (PP3M) deve essere somministrato ogni 3 mesi lo stesso giorno del mese.

Quanto è possibile allungare gli intervalli di tempo fra le iniezioni?

Le iniezioni di paliperidone trimestrale possono essere effettuate 14 giorni prima o dopo il giorno previsto.

Cosa devo fare se il paziente salta una somministrazione?

- da 3 mesi e mezzo fino a 4 mesi: somministrare la consueta dose il prima possibile e riprendere l'usuale schema trimestrale.
- da 4 mesi fino a 9 mesi: seguire lo schema utilizzato quando si inizia nuovamente il farmaco, come specificato dal produttore. Esso prevede iniezioni deltoidee il giorno 1 e il giorno 8 utilizzando la formulazione mensile (PP1M). La dose di PP1M da somministrarsi deve essere basata sulla dose di PP3M che normalmente viene somministrata. Un mese dopo la seconda dose occorre riprendere la somministrazione della precedente dose di paliperidone trimestrale (PP3M).
- Dopo 9 mesi: re-iniziare il trattamento con la formulazione mensile (PP1M) secondo le indicazioni del produttore. PP3M può essere somministrato dopo un periodo congruo di trattamento con PP1M, preferibilmente di almeno 4 mesi.

Come passo alla terapia orale?

Valutare se sia disponibile localmente la formulazione orale di paliperidone. In caso contrario, potrebbe essere necessario passare alla somministrazione di risperidone per os o ad un altro antipsicotico per via orale in base alla tolleranza individuale. Iniziare l'antipsicotico orale il giorno in cui sarebbe prevista la somministrazione di paliperidone PP3M ma incrementare la dose lentamente – iniziare con la metà della dose target o meno e incrementare la dose ogni 4-6 settimane, con l'obiettivo di raggiungere la dose target efficace clinicamente 6 mesi dopo l'ultima iniezione.

[\[link\]](#) [\[link\]](#)

Aripiprazolo LAI

L'aripiprazolo LAI dovrebbe essere somministrato una volta al mese in un'unica iniezione, non prima di 26 giorni dall'ultima somministrazione.

Cosa devo fare se il paziente salta una somministrazione?

Nel caso in cui abbia saltato la seconda o terza somministrazione mensile e il tempo dall'ultima somministrazione sia:

- fra le 4 e le 5 settimane: somministrare la dose il prima possibile e riprendere lo schema di somministrazione mensile.
- > 5 settimane: somministrare aripiprazolo per os insieme all'iniezione del depot.

Nel caso in cui abbia saltato la quarta dose o una delle successive e il tempo dall'ultima iniezione sia:

- 4-6 settimane: somministrare la dose il prima possibile e riprendere lo schema di somministrazione mensile.
- > 6 settimane: somministrare aripiprazolo per os insieme all'iniezione del depot.

Come passo alla terapia orale?

Iniziare la somministrazione di 5-10 mg di aripiprazolo per os oppure un altro antipsicotico a bassa dose quando sarebbe prevista la successiva iniezione. Dopo 1-2 settimane incrementare la dose secondo in base all'andamento clinico.

[\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#)

Risperidone long-acting

Risperidone long-acting dev'essere somministrato ogni 14 giorni. Il suo profilo di rilascio consiste in un piccolo rilascio iniziale (meno dell'1% della dose), seguito da un intervallo di 3 settimane. Dalla terza settimana il farmaco comincia ad essere rilasciato in maniera consistente, e ciò perdura dalla quarta fino alla sesta settimana, calando poi dalla settima settimana.

Cosa devo fare se il paziente salta una somministrazione?

Somministrare la dose il prima possibile e proseguire ogni 14 giorni da allora. Può essere necessario supplementare il farmaco per via orale fino a tre settimane dall'iniezione.

Come passo alla terapia orale?

I livelli plasmatici del farmaco cominciano a scendere dallo stato stazionario circa 5 settimane dopo l'ultima somministrazione, raggiungendo valori vicini allo zero in 7-8 settimane. Il trattamento orale con risperidone o altro antipsicotico può essere avviato dopo 5 settimane dall'ultima iniezione, titolando il farmaco con cautela.

Si consideri, in alternativa, il passaggio a paliperidone LAI mensile.

Non sono candidabili allo switch a paliperidone i pazienti con GFR minore di 50 ml/min. Per effettuare lo switch, somministrare la prima dose di paliperidone nella data prevista per la prossima somministrazione di risperidone. Proseguire poi a cadenza mensile. L'avvio del trattamento con doppia somministrazione intramuscolare (giorno 1 e giorno 8) non è necessario. La posologia indicata per ottenere la stabilizzazione del paziente, attraverso livelli equiparabili di esposizione al farmaco durante la terapia di mantenimento, è la seguente:

Posologia risperidone LAI	Posologia paliperidone LAI (mensile)
25 mg ogni 2 settimane	50 mg ogni mese
37.5 mg ogni 2 settimane	75 mg ogni mese
50 mg ogni 2 settimane	100 mg ogni mese

[\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#)

Olanzapina long-acting

Olanzapina long-acting può essere somministrata ogni 2 settimane oppure ogni 4 settimane, a seconda delle esigenze cliniche.

È un requisito contenuto in scheda tecnica AIFA che olanzapina LAI sia somministrata in un contesto sanitario che permetta il monitoraggio del paziente da parte di personale qualificato per 3 ore dopo l'iniezione. Durante la pandemia di COVID-19 ciò potrebbe non essere possibile, dunque il clinico potrà valutare rischi e benefici di una somministrazione al domicilio seguita da un più breve tempo di monitoraggio (la maggior parte delle reazioni avverse si verificano nella prima ora dopo l'iniezione).

Cosa devo fare se il paziente salta una somministrazione?

- Per terapie di mantenimento bisettimanali: incrementare fino al 25% il dosaggio delle due somministrazioni successive.
- Per terapie di mantenimento quadrisettimanali: incrementare fino al 25% il dosaggio della somministrazione successiva, valutando l'opportunità di una supplementazione orale del farmaco nei giorni precedenti.

Come passo alla terapia orale?

La formulazione long-acting di olanzapina garantisce un lento e continuativo rilascio del farmaco per 6-8 mesi dopo l'ultimo weekend. È possibile iniziare con una dose molto bassa di olanzapina o altro antipsicotico per via orale a partire dalla data in cui era prevista la successiva iniezione, monitorando attentamente il paziente soprattutto nei primi due mesi. È opportuna una lenta titolazione del farmaco nell'arco di 3-6 mesi.

[\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#)

Zuclopentixolo decanoato e flupentixolo decanoato

Zuclopentixolo e flupentixolo in formulazione depot possono essere somministrati ogni 1-4 mesi.

Nel caso in cui si debba estendere l'intervallo di somministrazione può essere necessario aumentare la dose del farmaco. La dose massima di una singola somministrazione è 400 mg.

Cosa devo fare se il paziente salta una somministrazione?

- Per terapie settimanali: la dose può essere somministrata uno o due giorni in ritardo o in anticipo senza effetti significativi sui valori plasmatici. Se si salta una dose settimanale, si somministri la dose successiva nella data prestabilita, incrementando la dose fino al 50-75% (nei limiti della prescrivibilità). Si ritorni al dosaggio normale la settimana seguente.
- Per terapie bisettimanali: si somministri la dose saltata una settimana in ritardo, e si prosegua da allora ogni 14 giorni (in questo caso il calendario delle somministrazioni sarà sfasato di una settimana). In alternativa, si dia il 75% della dose una settimana dopo la data della somministrazione saltata, di nuovo il 75% la settimana successiva, si torni poi alla dose di partenza ogni 2 settimane. Oppure: si incrementi del 50% la prossima dose bisettimanale da somministrarsi nella data prestabilita (quindi 28 giorni dopo l'ultima iniezione effettuata). Nello scegliere i dosaggi è necessario tenere conto dei limiti di prescrivibilità.
- Per terapie trisettimanali: si somministri la dose successiva alla data prestabilita (cioè 6 settimane dopo l'ultima iniezione effettuata), incrementandola del 33-50%. Si ritorni poi alla dose abituale.
- Per terapie quadrisettimanali:
 - Una settimana in ritardo: somministrare la dose mancante una settimana in ritardo, continuare poi come in precedenza.
 - Due settimane in ritardo: è possibile somministrare la dose mancante due settimane in ritardo, somministrare poi il 50% della dose due settimane dopo, tornare infine al normale dosaggio quadrisettimanale
 - Tre settimane in ritardo: si riprenda con la dose abituale

Come passo alla terapia orale?

- Per terapie settimanali: si inizi con metà della dose orale equivalente il giorno della prossima iniezione programmata. Dopo una settimana a metà dosaggio, si passi all'intera dose orale equivalente.
- Per terapie bisettimanali: si inizi con metà della dose orale equivalente il giorno della prossima iniezione programmata. Dopo una settimana, si passi all'intera dose orale equivalente.
- Per terapie trisettimanali e quadrisettimanali: si inizi con l'intera dose orale equivalente il giorno della prossima iniezione programmata.

[\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#)

Aloperidolo decanoato

Aloperidolo decanoato è solitamente somministrato ogni quattro settimane, anche se l'intervallo può essere modificato in base alle esigenze cliniche. La dose massima di una singola somministrazione è 300 mg.

Cosa devo fare se il paziente salta una somministrazione?

- Per terapie settimanali: la dose può essere somministrata uno o due giorni in ritardo o in anticipo senza effetti significativi sui valori plasmatici. Se si salta una dose settimanale, si somministri la dose successiva nella data prestabilita, incrementando la dose fino al 50-75% (nei limiti della prescrivibilità). Si ritorni al dosaggio normale la settimana seguente.

- Per terapie bisettimanali:
 - Fino a 6 giorni in ritardo: somministrare l'intera dose e continuare come in precedenza.
 - Una settimana in ritardo: somministrare il 50% della dose, riprendere la settimana successiva con la dose abituale.
- Per terapie trisettimanali: si somministrano le dosi successive alla data prestabilita (cioè 6 settimane dopo l'ultima iniezione effettuata), incrementandola del 50%. Si ritorna poi alla dose abituale.
- Per terapie quadrisettimanali: si ricomincia incrementando la dose fino al 50% e si riprende poi la cadenza quadrisettimanale.

Come passo alla terapia orale?

- Per terapie settimanali: si inizia il giorno in cui era programmata l'iniezione con il 25% della dose orale equivalente la prima settimana, il 33% la seconda settimana, il 66% la terza settimana, la dose intera dalla quarta settimana in poi.
- Per terapie bisettimanali: si inizia il giorno in cui era programmata l'iniezione con il 25% della dose orale equivalente, il 50% due settimane dopo, poi la dose intera.
- Per terapie trisettimanali e quadrisettimanali: si inizia il giorno in cui era programmata l'iniezione con il 50% della dose orale equivalente. Si passa alla dose intera dalla somministrazione successiva.

[\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#)