

כ"ו אדר, תש"פ
 22 מרץ, 2020
 אסמכתא: **122 163366320**
 (במענה נא ציינו אסמכתא)

לכבוד: מנהלי בתי חולים
 מנהלי האגפים הרפואיים – קופות החולים

שלום רב,

אפשרויות טיפול בתרופות שטרם אושרו לטיפול ב-COVID-19, גירסא 4.0

1. **רקע:** המשבר הגלובלי הנובע מהתפרצות ה-SARS-CoV-2, מתאפיין בתחלואה מרובה ובמספר חולים הגדל מיום ליום בעקומה לוגריתמית. מטיבה של תחלואה, שלא הייתה מוכרת עד לפני מספר חודשים – לא ידוע הטיפול בה, ואין תכשירים רשומים המיועדים להילחם במחולל שלה.

מידע על טיפולים אפשריים נמצא בהליכי התהוות ומחקר. המחקרים המסודרים והפרסומים צפויים להגיע בהמשך. יחד עם זאת, על מערכת הבריאות בישראל להצטייד בתרופות כבר כעת על מנת לטפל בחולים ב-COVID-19.

2. **מטרת** מסמך זה היא לרכז את האפשרויות הטיפוליות הקיימות נכון לעת כתיבת מסמך זה, בהתבסס על המידע המועט המתפרסם ועל התייעצויות עם מומחים בתחום. המסמך יעודכן באופן שוטף ויהווה את הבסיס לאישור המנכ"ל לפי סעיף 29 א' לתקנות הרוקחים (תכשירים).

3. הגדרות¹:

3.1. **"חולה במצב קל"**: חולה עם תחלואה בדרכי הנשימה העליונות או דלקת ריאות (שאינו עונה על הגדרת דלקת ריאות חמורה).

3.2. **"חולה במצב בינוני"**: חולה עם דלקת ריאות ואחד הבאים (שאינו עונה על הגדרת חולה במצב קשה):

(1) מעל 30 נשימות לדקה;

(2) מצוקה נשימתית;

(3) ריווי חמצן קטן מ-90% באוויר חדר.

3.3. **"חולה במצב קשה"**: הופעה של כשל נשימתי/ARDS, ספסיס או שוק.

4. כלל הטיפול במטופל ספציפי המוגדר במצב בינוני ומעלה, יתבצע בהנחיית רופא מומחה במחלות זיהומיות בהתאם למצבו הקליני של המטופל (פירוט בנספח א').

4.1. למטופל במצב הקל - אין בשלב זה אינדיקציה לטיפול, למעט טיפול תסמיני.

4.2. למטופל במצב הבינוני - בנוסף לטיפול התומך הנדרש לו (חמצן לדוגמה) מוצע טיפול בכלורוקווין - ראה מינון ודרך מתן בנספח.


ניתן בשלב זה להכין את הנדרש לקראת הטיפול למקרה של הדרדרות במצב (לדוגמה טפסים לטיפול חמלה).

- 4.3. למטופל במצב הקשה - בנוסף לטיפול בכשל הנשימתי וטיפול תומך כנדרש מוצע טיפול ב:
- 4.3.1. REMEDESIVIR – דורש אישור חמלה של חברת גילעד והזמנת התכשיר דרכם ובאישורם ;
- 4.3.2. בהעדר REMDESEVIR ניתן לשקול (LOPINAVIR/RITONAVIR) KALETRA ו/או INTERFERON ;
- 4.3.3. ניתן לשקול המשך הכלורוקווין מהשלב הקודם ;
- 4.3.4. ניתן לשקול REZOLSTA כחליף ל-KALETRA ;
- 4.3.5. ניתן לשקול קומבינציות טיפוליות שונות.

יש להדגיש כי:

- הזמנת התרופות המפורטות במסמך זה (למעט REMEDESIVIR) תועבר לאגף לשעת חירום.
- עבור כלל הטיפולים יש למלא טפסי 29 כמקובל וכן לוודא קבלת הסכמה מדעת בהתאם להוראות חוק זכויות החולה, התשנ"ו – 1966.
- נכון לעכשיו אין מידע מבוסס אודות התכשירים השונים והמידע הראשוני לצורך גיבוש מסמך זה נאסף ממספר מקורות. אין להתייחס למסמך זה כאל המלצת משרד הבריאות או הנחייה.
- על הרופא המטפל לדווח לאגף הרוקחות לגבי שימוש בתכשירים אלה, תוצאות קליניות ותופעות לוואי.

5. יש לעקוב אחר פרסומים ועדכונים בנושא.


 בברכה,
 ד"ר ורד עזרא
 ראש חטיבת הרפואה

העתקים: מר משה בר סימן טוב - המנהל הכללי
 פרופ' איתמר גרוטו – המשנה למנהל הכללי
 פרופ' סיגל סדצקי – ראש שירותי בריאות הציבור
 ד"ר אסנת לוקסנבורג – מנהלת החטיבה לטכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
 ד"ר ארז און – ראש חטיבת בתי החולים הממשלתיים
 ד"ר סיגל ליברנט טאוב – מנהלת האגף לרפואה כללית
 מגר' הדס רותם – מנהלת אגף הרוקחות
 מגר' אלי מרום – ס/מנהל אגף הרוקחות
 עו"ד אורי שוורץ – היועץ המשפטי
 עו"ד שירלי אברמוביץ – עוזרת ראשית, הלשכה המשפטית



די"ר בעז לב – יו"ר הצטי"מ
די"ר אהוד דוידסון – ס/מנכ"ל בכיר וראש חטיבת בתי החולים, שירותי בריאות כללית
די"ר מיקי שרף – ס/מנכ"ל וראש חטיבת בתי חולים – שירותי בריאות כללית
מר רן אדלשטיין – מנהל מערך לוגיסטיקת שעת חירום
מר רוני צדוק – מרכז תחום הצטיידות, תרופות וצר"פ

נספח 1 - טבלת אפשרויות טיפול מבוגרים

הערות	משך טיפול	מינון יומי	התכשיר
	10 ימים	500mg X2/d במקרה אי סבילות ניתן להפחית ל 250mgX2/d	Chloroquine 250
	5 ימים	400mg x2/d - ביום הראשון ובהמשך : 200mg x2/d	Hydrochloroquine 200
מומלץ למלא בקשה לטיפול חמלה מיד עם הגעת חולה במצב בינוני (נדרש אישור החברה למתן ולוקח 5 ימים להגעת התרופה)	10 ימים	200mg X1/d – ביום הראשון ובהמשך : 100 mgX1/d	Remedesivir
טרם תחילת הטיפול יש לוודא כי החולה אינו נשא של HIV. בנוסף לתרופה לא מעט אינטראקציות בין תרופתיות.	10 ימים	400 mg / 100 mg X2/d	T. LOPNAVIR RITONAVIR 200/50 Kaletra Oral Solution Lopinavir 80 mg/ml ritonavir 20 mg/ml
	10 ימים	800/150mg X1/d	Rezolsta 800/150 - darunavir/cobicistat
			Interferon α2B 3MIU
	10 ימים	עד 80 ק"ג : 40mgX1/d מעל 80 ק"ג : 80mgX1/d	Xoflusa – Baloxavir marboxil 40 mg
לחולה המוזן בזונדה, יש להמיס את התרופה במים בטמפרטורה של 55 מעלות. התרופה אסורה לשימוש לנשים בהריון. ולגברים מומלץ להימנע מקיום יחסי מין עד לפחות שבוע מיום המתן האחרון.	10 ימים	1600 mg X2/d – ביום הראשון 800 mg X2/d – ביום השני 400 mg X2/d - בהמשך	Favipiravir
			Hyperimmune globulin



מראי מקום:

1. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
2. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168/emergingtxs>
3. <https://www.nature.com/articles/d41587-020-00003-1>
4. Therapeutic protocol for SARS-C0v-2 infection, Veneto region
5. Junaid Rabbani/Medical videos and books for doctors and nurses: Protocol for treatment of confirmed COVID-19 infection

נספח 2 - טבלת אפשרויות טיפול ילדים

התכשיר	מינון יומי	משך טיפול	הערות
Chloroquine	המינון המוצג הוא לפי מלח הפוספאט . מתן פומי: 8.3 mg/kg/dose x 2/day (עד למינון מקסימלי של 500 mg למנה, פעמיים ביום)	5-10 ימים לפי שיקול דעת קליני	בהעדר תכשיר מסחרי, ניתן להכין הכנה רוקחית נוזלית יחס המרה: chloroquine base 10 mg chloroquine phosphate 16.6 mg-ל ארגון הבריאות העולמי אינו ממליץ על מתן תוך ורידי של כלורוקווין לילדים בשל הטווח הטיפולי הצר שלו.
Hydroxychloroquine	מתן פומי בילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18: ביום הראשון: 10 mg/kg/dose x 2/day (עד למינון מקסימלי של 400 mg למנה, פעמיים ביום) ובהמשך: 4.5 mg/kg/dose x 2/day (עד למינון מקסימלי של 200 mg למנה, פעמיים ביום)	5 ימים	בהעדר תכשיר מסחרי, ניתן להכין הכנה רוקחית נוזלית.
Remdesivir	מתן תוך ורידי: במשקל עד 40 קג' ביום הראשון: 5mg/kg x 1/day ובהמשך: 2.5 mg/kg x 1/day במשקל מ-40 קג' ומעלה: ביום הראשון: 200 mg x 1/day ובהמשך: 100 mg x 1/day	10 ימים	מומלץ למלא בקשה לטיפול חמלה מיד עם הגעת חולה במצב בינוני (נדרש אישור החברה למתן ולוקח 5 ימים להגעת התרופה)
T. LOPNAVIR/ RITONAVIR 200/50 Kaletra Oral Solution: Lopinavir 80 mg/ml ritonavir 20 mg/ml	מתן פומי: מגיל 14 ימים עד 6 חודשים לפי מרכיב ה-lopinavir-: 16mg/kg/dose x 2/day מגיל 6 חודשים עד 18 שנים לפי משקל גוף: :15-25 kg 200mg/50mg x 2/day :26-35 kg 300mg/75mg x 2/day מעל 35 kg 400mg/100mg x 2/day	5 ימים	אין לכתוש את הטבליות 1 מ"ל תמיסה אוראלית מכיל: 15.3% w/v, alcohol 42.4% v/v high fructose corn syrup, PEG 168.6 mg חלופה טיפולית כאשר remdesivir ו-hydroxychloroquine/chloroquine אינם זמינים או בהינתן התווית נגד או תופעות לוואי לטיפולים אלה

מראי מקום:

1. Inpatient Guidance For Treatment Of Covid-19 In Adults And Children, University of Michigan, 03/2020.
2. Karimi A , Rafiei Tabatabaei S, Rajabnejad M, Pourmoghaddas Z, Rahimi H, et al. An Algorithmic Approach to Diagnosis and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Iranian Expert's Consensus Statement. Arch Pediatr Infect Dis. 2020; 8(2): e102400. doi: 10.5812/pedinfect.102400.
3. Investigational Therapeutics for the Treatment of People With Ebola Virus Disease - NCT03719586.
4. BNF for Children, Chloroquine, BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society 2020.
5. Up to Date, Chloroquine: Pediatric drug information, Lexo-Comp.