



**REGIONE CALABRIA
GIUNTA REGIONALE**

DIPARTIMENTO TUTELA DELLA SALUTE E SERVIZI SOCIO SANITARI

PAXLOVID: Indicazioni all'uso e modello organizzativo

Paxlovid

PF-07321332 è un inibitore peptidomimetico della proteasi principale (Mpro) di SARS-CoV- 2, nota anche come proteasi 3C-simile (3CLpro) o proteasi nsp5. L'inibizione della Mpro di SARS-CoV- 2 rende la proteina incapace di elaborare i precursori poliproteici e ciò determina la prevenzione della replicazione virale.

Ritonavir inibisce il metabolismo di PF-07321332 mediato dal CYP3A, fornendo così un aumento delle concentrazioni plasmatiche di PF-07321332; viene somministrato, dunque, come potenziatore farmacocinetico.

Paxlovid è indicato nel trattamento degli adulti che non necessitano di ossigenoterapia e che sono a rischio di progressione a COVID-19 di grado severo.

Dosaggio: 300 mg di PF-07321332 (due compresse da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg), assunti insieme per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.

Si raccomanda il completamento dell'intero ciclo di trattamento di 5 giorni anche se il paziente richiede il ricovero in ospedale per progressione a COVID-19 di grado severo o critico dopo l'inizio del trattamento con Paxlovid.

Nei pazienti con compromissione renale moderata (eGFR da ≥ 30 a < 60 mL/min), la dose di Paxlovid deve essere ridotta a PF-07321332/ritonavir 150 mg/100 mg ogni 12 ore per 5 giorni per evitare la sovraesposizione (questo aggiustamento della dose non è stato clinicamente testato). Paxlovid non deve essere usato nei pazienti con compromissione renale severa [eGFR < 30 mL/min, inclusi i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD – End Stage Renal Disease) in emodialisi].

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) ha un alto rischio di interazioni farmacologiche clinicamente significative a causa del potenziamento con ritonavir e in particolare della sua potente inibizione del CYP3A4. Possono verificarsi interazioni farmacologiche clinicamente significative anche se la durata del trattamento con Paxlovid è breve poiché l'inizio dell'inibizione è rapido dopo l'inizio di ritonavir (viene raggiunta l'inibizione massima del CYP3A4 ~ 48 ore dopo l'inizio di ritonavir).

La gestione delle interazioni farmacologiche con Paxlovid può essere complessa e può includere la sospensione della somministrazione o l'adeguamento del dosaggio di molti farmaci.

È importante sottolineare che l'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir dura diversi giorni dopo l'interruzione di ritonavir poiché inibisce irreversibilmente il CYP3A4 portando alla perdita dell'enzima.

I dati a disposizione hanno mostrato che l'inibizione del CYP3A4 si risolve significativamente 3 giorni dopo l'interruzione di ritonavir, vale per la maggior parte dei giovani e degli anziani.

INDICAZIONI

Il farmaco può essere prescritto per i pazienti che presentino almeno uno dei seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione a malattia grave:

BMI \geq 30 kg/m ²	broncopneumopatia grave	Immunodeficienze primitive o secondarie
Insufficienza renale cronica, (esclusi pazienti in dialisi o con eGFR <30 mL/min/1.73 m ²);	malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)	Epatopatia cronica (solo remdesivir)
Diabete mellito non compensato	patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva	

Sulla base delle considerazioni di cui sopra, consigliamo:

**Farmaci che NON possono/NON è opportuno sospendere
(LA SOMMINISTRAZIONE DI PAXLOVID NON E' INDICATA)**

**La somministrazione contemporanea di Paxlovid è controindicata
o non raccomandata**



Amiodarone

Apixaban

Bosentan

Carbamazepina

Chinidina

Clopidogrel nelle 6 settimane successive aPTCA o in paz. ad alto rischio
trombotico

Clozapina

Dabigatran

Diazepam (a scopo antiepilettico)

Digossina

Divalproex

Dronedarone

Encainide

Edoxaban

Fenitoina

Fenobarbital

Flecainide

Ivabradina

Lamotrigina

Lurasidone

Pimozide	
Propafenone	
Quetiapina	
Ranolazina	
Riociguat	
Rivaroxaban	
Salmeterolo	
Ticagrelor (post PTCA o in paz. ad alto rischio trombotico)	
Sildenafil (ipertensione polmonare)	
Warfarin	
Apalutamide	Apalutamide è un induttore del CYP3A4 moderato/forte, l'interazione può ↓ le concentrazioni plasmatiche di Paxlovid® con conseguente riduzione della sua efficacia antivirale. Inoltre, le concentrazioni di apalutamide possono essere ↑ aumentate da Paxlovid®, determinando il rischio di gravi eventi avversi tra cui convulsioni.
Neratinib	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di neratinib, e ciò può causare gravi eventi avversi a rischio di vita fra cui l'epatotossicità.
Venetoclax	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di venetoclax e ciò può aumentare il rischio di comparsa della sindrome da lisi tumorale nella fase di titolazione del farmaco. Durante la fase di steady state la dose deve essere ridotta almeno del 70% se si somministra Paxlovid®; è quindi opportuno evitare tale associazione.
Ac. fusidico (per OS)	L'interazione ↑ la concentrazione di ac. fusidico e di Paxlovid®.
Rifampicina	Essendo la rifampicina un forte induttore enzimatico, può ↓ le concentrazioni plasmatiche di Paxlovid® e quindi la sua efficacia antivirale.
Glecaprevir/ Pibrentasvir	L'interazione ↑ la concentrazione di Glecaprevir/Pibrentasvir con conseguente rischio di aumento delle ALT.

**Farmaci che possono essere sospesi per un breve periodo
(PAXLOVID PUÒ ESSERE SOMMINISTRATO)**

**La somministrazione di Paxlovid
richiede la sospensione temporanea di:**



Alfuzosina

Astemizolo

Atorvastatina

Avanafil

Colchicina

Clorazepato

Derivati dell'ergotamina

- diidroergotamina,
- ergonovina,
- ergotamina,
- metilergonovina

Diazepam (come sedativo)

Estazolam

Flurazepam

Iperico

Lomitapide

Lovastatina o
prodotti a base di monacolina veg.

Petidina

Piroxicam

Rosuvastatina

Silodosina

Simvastatina

Tamsulosina
Terfenadina
Triazolam
Vardenafil

La somministrazione contemporanea di Paxlovid è possibile, ma solo seguendo specifiche e SEMPLICI avvertenze



Alprazolam	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di alprazolam, pertanto considerare l'opportunità di ridurre la dose del farmaco durante il trattamento con Paxlovid® e nei 3 gg successivi.
Amlodipina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di amlodipina, pertanto la dose del farmaco deve essere dimezzata durante il trattamento con Paxlovid® e nei 3 gg successivi.
Antidepressivi - amitriptilina, - desipramina, - fluoxetina, - imipramina - nortriptilina, - paroxetina,	Imipramina: la concentrazione plasmatica ↑ per cui l'associazione deve essere monitorata con molta attenzione per il rischio di aumento del QT. Amitriptilina, nortriptilina, desipramina, fluoxetina e paroxetina: le concentrazioni plasmatiche possono ↑, ma non in modo rilevante per cui non è raccomandata una riduzione della dose, ma un attento monitoraggio degli eventi avversi.
Claritromicina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica della claritromicina del 30% ciò non richiede abitualmente una riduzione della dose se non si spera il dosaggio di 1 g nelle 24 ore. La dose va comunque ridotta in presenza di insuff. renale seguendo l'RCP.
Contraccettivi combinati contenenti Etinilestradiolo	L'interazione ↓ le concentrazioni plasmatiche dell'Etinilestradiolo e ciò può essere responsabile di spotting e non garantire l'efficacia anticoncezionale. Si raccomanda di associare un metodo anticoncezionale di barriera fino alla mestruazione successiva.
Desametasone	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di desametasone, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
Diltiazem	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di diltiazem, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.

Fentanyl	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di fentanyl, pertanto debbono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
Fexofenadina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di fexofenadina.
Loratadina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di loratadina, pertanto debbono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
Metadone	L'interazione potrebbe ↓ le concentrazioni plasmatiche di metadone e richiedere un aggiustamento della dose.
Nifedipina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di nifedipina, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi ed eventualmente ridotto il dosaggio.
Prednisolone	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di prednisolone, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
Sildenafil	Sildenafil (utilizzato per la disfunzione erettile) in associazione a Paxlovid® deve essere usato con prudenza e a dosi non superiori a 25 mg in 48 ore.
Tadalafil	Tadalafil (per la disfunzione erettile) associato a Paxlovid® deve essere usato con prudenza e a dosi non superiori a 10 mg ogni 72 ore.
Tamsulosina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di tamsulosina, pertanto non deve essere superata la dose di 0,4 mg/die e deve essere monitorata la pressione arteriosa.
Teofillina	L'interazione potrebbe ↓ le concentrazioni plasmatiche di teofillina e richiedere un aggiustamento della dose.
Ziprasidone	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di ziprasidone, pertanto il farmaco deve essere utilizzato con molta attenzione e debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
Zolpidem	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di zolpidem, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi ed in particolare l'eventuale maggior effetto sedativo.

AntiHIV	
Efavirenz	L'interazione determina un aumento degli eventi avversi di efavirenz (vertigini, nausea, parestesie) e alterazioni degli enzimi epatici.

Maraviroc	L'interazione ↑ la concentrazione di maraviroc.
Raltegravir	L'interazione ↓ la concentrazione di raltegravir
Zidovudina	L'interazione ↓ la concentrazione di zidovudina del 25%. Non si raccomanda un aggiustamento della dose.
Antiinfettivi	
Rifabutina	L'interazione ↑ la concentrazione di rifabutina fino a 4 volte; si rende quindi necessaria una riduzione della dose a 150 mg 3 volte la settimana.
Voriconazolo	La cosomministrazione di voriconazolo dovrebbe essere evitata a meno di situazioni particolari in cui il beneficio/rischio viene giudicato favorevole.
Ketoconazolo	L'interazione ↑ la concentrazione di ketoconazolo di oltre 3 volte e ciò aumenta gli eventi avversi epatici e gastrointestinali. Una riduzione della dose di ketoconazolo dovrebbe essere considerata.

PAZIENTI NON CANDIDABILI A PAXLOVID

I pazienti a rischio di progressione di malattia grave, che non siano candidabili al trattamento con Paxlovid, potranno essere inviati attraverso la compilazione della scheda di pre-arruolamento presso uno dei centri abilitati alla prescrizione in modo da poter ricevere una cura alternativa.

E' disponibile il seguente indirizzo mail gtc.regionecalabria@gmail.com, al quale, almeno nelle prime fasi del nuovo percorso, gli operatori sanitari potranno rivolgersi per ottenere supporto.

MODELLO ORGANIZZATIVO

Approvvigionamento e distribuzione

Il medicinale oggetto di tale nuovo sistema di prescrizione/dispensazione ha due tipi di confezionamento: “PAXLOVID*20 cpr riv 150 mg + 10 cpr riv 100 mg _ AIC 700058783”

“PAXLOVID*20 cpr riv 150 mg + 10 cpr riv 100 mg _ AIC 049853017”

Inizialmente saranno disponibili solo le confezioni estere con AIC 700058783, con il foglietto illustrativo in lingua italiana consegnato separatamente.

Le confezioni di Paxlovid da destinare alla Distribuzione per Conto (DPC), sono consegnate dall’Azienda produttrice al Deposito Capofila per la DPC ed il referente per ogni comunicazione sarà il Direttore Tecnico del suddetto deposito.

Le quantità consegnate al deposito Capofila, saranno ridistribuite tra tutti i Depositi Raggiera in base alle indicazioni che per la prima volta verranno fornite dall’ufficio DPC Regionale, che effettuerà la ripartizione tenendo conto dell’incidenza dei nuovi casi tra i territori su cui insistono i vari depositi.

Successivamente, per le eventuali ulteriori consegne, la ripartizione delle confezioni fra i depositi, verrà effettuata in automatico dalla piattaforma WEBDPC, sulla base dei dati di consumo, come avviene per tutte le altre referenze gestite in DPC.

Il Deposito Capofila e i Depositi Raggiera devono porre la massima attenzione nella gestione di tale specialità medicinale: conservarlo nei propri magazzini separatamente dagli altri farmaci erogati in DPC, evadere le richieste provenienti dalle farmacie con la massima rapidità (mai oltre le 12 ore lavorative dall’inserimento della richiesta sulla piattaforma WEBDPC), predisporre la consegna alle farmacie in buste separate e contraddistinte esternamente con simboli o contrassegni che richiamino l’attenzione del farmacista.

Considerato che si tratta di farmaci acquistati direttamente dalla Struttura Commissariale e consegnati alle Regioni, in base a criteri stabiliti, deve essere scongiurato, con ogni accortezza, il rischio di smarrimento di tale farmaci.

Deposito Capofila per la DPC

Il Deposito Capofila per la DPC, FARM-ALARICO S.p.A. di Falerna (CS), si occuperà, a far data dal giorno successivo alla ricezione della merce, di:

- consegnare ai depositi raggiera le quote assegnate, emettendo relativo documento di trasporto; la distribuzione riguarderà nelle prime fasi del nuovo percorso la confezione

estera del medicinale PAXLOVID*20 cpr riv 150 mg + 10 cpr riv 100 mg _AIC 700058783 che non reca, sul confezionamento secondario, la fustella ottica e il cui foglietto illustrativo in lingua italiana è fornito separatamente.

- verificare con cadenza settimanale, la necessità di ridistribuire le confezioni in giacenza nei propri magazzini, ai depositi raggiera, per evitare il ricorso al sistema “procuro” che renderebbe i tempi di consegna incompatibili con la necessaria rapidità di consegna della terapia al paziente.
- fornire all’Ufficio DPC Regionale un report settimanale (ogni mercoledì) riepilogativo delle proprie giacenze e di quelle dei depositi raggiera.

Depositi Raggiera per la DPC

I Depositi Raggiera devono:

- provvedere rapidamente al ritiro presso il deposito Capofila, delle confezioni di Paxlovid assegnate e confermare immediatamente il carico sulla piattaforma WEBDPC.
- inviare settimanalmente (ogni martedì), al deposito capofila, un report con le proprie giacenze.

Prescrizione

Medici di medicina generale (MMG)

I MMG, individuati i pazienti con patologia da COVID-19 lieve-moderata non ospedalizzati eleggibili al trattamento con Paxlovid, a seguito di approfondita indagine anamnestica, compilano un Piano Terapeutico, che nelle fasi iniziali sarà cartaceo (Allegato 4). Successivamente saranno date indicazioni relativamente alla dematerializzazione del PT e alla sua compilazione sul sistema TS.

Il Piano Terapeutico, disponibile anche sul sito istituzionale dell’AIFA (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/uso-degli-antivirali-oraliper-covid-19>), contiene le indicazioni necessarie a selezionare i pazienti eleggibili e a garantire un uso sicuro del farmaco.

Il PT deve essere redatto in triplice copia: una copia del PT deve essere consegnata al paziente e un’altra copia dovrà essere inviata al Servizio Farmaceutico competente per territorio.

A seguito della compilazione del PT, i MMG prescrivono su ricetta dematerializzata (DM 2 NOV 2011) il farmaco antivirale Paxlovid.

Attualmente, come già detto, è in distribuzione la confezione estera di PAXLOVID*20CPR 150MG+10CPR 100, identificata, in Banca Dati con codice 700058783.

La prescrizione dovrà essere effettuata impostando solamente l'AIC del farmaco senza il gruppo di equivalenza e indicando la non sostituibilità del farmaco con la motivazione "4":

- AIC 700058783
- non sostituibilità del farmaco
- codice motivazione "4" Non art 15, comma 11-bis
- il gruppo di equivalenza per tale farmaco non esiste, essendo un farmaco di classe Cnn.

In caso di difficoltà a compilare la ricetta dematerializzata (es. visita domiciliare, malfunzionamento del sistema TS) per la prescrizione del Paxlovid, il MMG può utilizzare la ricetta rossa cartacea del SSR.

Medici delle Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA)

Per facilitare l'accesso alle cure dei pazienti viene prevista la possibilità di attivare il percorso di prescrizione e dispensazione in DPC anche per i Medici delle Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA).

I medici delle USCA che entrano in contatto con un paziente sintomatico/paucisintomatico positivo al COVID-19 e che valutino appropriata la terapia con Paxlovid, possono compilare il PT cartaceo e la ricetta del SSR per permettere al paziente di ottenere la dispensazione del farmaco da parte della farmacia privata convenzionata più vicina al proprio domicilio.

Il PT deve essere redatto in triplice copia: una copia del PT deve essere consegnata al paziente e un'altra copia dovrà essere inviata al Servizio Farmaceutico competente per territorio.

Dispensazione

I pazienti, con la ricetta del MMG si recano in qualsiasi farmacia privata convenzionata presente sul territorio regionale per ritirare il farmaco da assumere al proprio domicilio.

I pazienti dovranno segnalare al proprio MMG o al farmacista eventuali reazioni avverse.

Farmacie private convenzionate

Il Farmacista, a fronte di una ricetta dematerializzata (o in casi eccezionali di una ricetta rossa cartacea del SSR) con la prescrizione del medicinale Paxlovid, spedisce la ricetta in distribuzione per conto (DPC).

Nella fase di avvio del nuovo percorso saranno disponibili solo le confezioni estere prive della fustella a lettura ottica, pertanto fino alla disponibilità dei nuovi confezionamenti, sul promemoria della ricetta dematerializzata o sulla ricetta cartacea non è richiesta l'apposizione di alcunché.

Dal momento che le confezioni estere contengono il foglietto illustrativo in lingua straniera, il farmacista avrà cura di consegnare al paziente, unitamente alla confezione del farmaco, il foglietto illustrativo in lingua italiana, fornito dal deposito insieme alla confezione.

Al fine di permettere l'erogazione in DPC delle ricette con prescrizione di Paxlovid, il Sistema TS ha inserito nei propri archivi per tutte le regioni entrambi i codici AIC del farmaco, classificandoli come "C" (distribuzione per conto).

Le procedure di prescrizione ed erogazione della ricetta dematerializzata non richiedono alcuna modifica ai software esistenti e della piattaforma WEBDPC avendo apportato centralmente le necessarie variazioni per gestire tale farmaco.

Alla fine di ogni mese il farmacista consegnerà, unitamente al Riepilogo Mensile dei Documenti Contabili, tutte le ricette contenente prescrizioni di Paxlovid, unite in plico separato. Sulla fattura relativa al servizio DPC-farmaci, le ricette con la prescrizione di Paxlovid compariranno con importo per il servizio pari a zero.

Ufficio DPC Regionale

L'Ufficio DPC Regionale provvederà a monitorare le varie fasi del nuovo percorso di distribuzione a dare indicazioni operative ai Depositi e alle farmacie private convenzionate sulle modalità di gestione e a fornire eventuali report richiesti dal Dipartimento Tutela della Salute.

Casi particolari

Il paziente destinatario della terapia che ha una compromissione renale moderata (eGFR da ≥ 30 a < 60 mL/min), richiede la riduzione della dose di Paxlovid: PF-07321332/ritonavir 150 mg/100 mg ogni 12 ore per 5 giorni per evitare la sovraesposizione

Il MMG per questi pazienti compilerà solo il PT cartaceo e indirizzerà i pazienti a ritirare il farmaco presso le farmacie ospedaliere e territoriali più vicine fra quelle già autorizzate per la prescrizione/dispensazione delle terapie anti COVID 19 (allegato 5).

Il blister giornaliero contiene due parti separate, ciascuna contenente due compresse di PF-07321332 e una compressa di ritonavir, corrispondente alla somministrazione giornaliera della dose standard. Pertanto, i pazienti con compromissione renale moderata devono essere avvisati dal farmacista operante nelle strutture del SSR del fatto che deve essere assunta soltanto una compressa di PF-07321332 con la compressa di ritonavir ogni 12 ore.

Per maggiore sicurezza il farmacista potrà provvedere a tracciare una croce con pennarello indelebile su ognuno dei 5 blister giornalieri interni, in corrispondenza delle compresse di PF-

07321332 che non devono essere assunte o continuare con le modalità fin qui adottate da ciascuna struttura.

Farmacovigilanza

Tutte le sospette reazioni avverse dei farmaci contro il Covid-19 rilevate dagli operatori sanitari o riportate dal paziente devono essere opportunamente segnalate, o alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza, o attraverso i canali ordinari della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>). Si ricorda che al fine di migliorare la tracciabilità, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.