



Ordine dei Farmacisti
della Provincia di Foggia

RICERCA SCIENTIFICA

PAXLOVID®

REVISIONE DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA,
PER LA GESTIONE DELL'ATTIVO
NEL CONTROLLO PRESCRITTIVO



**Con la determina n.160 del 15 aprile 2022,
l'AIFA ha modificato il regime di dispensazione del Paxlovid®,
introducendolo nel canale DPC.**



di **Alberto Lepore**,
Consigliere dell'ordine di Foggia

Sebbene il controllo farmacologico dell'attivo, secondo quanto previsto dal nostro ordinamento sia compito del medico, è utile, considerando il processo evolutivo della nostra professione, analizzare nel dettaglio le caratteristiche di questa specialità medicinale, per facilitare il controllo prescrittivo all'atto della dispensazione.

Lo sviluppo dei nuovi vaccini e il progredire della vaccinazione di massa hanno ridotto la mortalità nei pazienti infetti da SARs-COV-2, eppure, gli studi dimostrano che l'insorgere di nuove varianti esponga nuovamente la popolazione al rischio di infezione e che i pazienti fragili e immunocompromessi mostrino una ridotta copertura anticorpale.

L'autorizzazione e l'immissione in commercio degli antivirali è, di fatto, una nuova arma a disposizione nel controllo della pandemia.

Il Molnupinavir®, la Fluvoxamina® e il Paxlovid® sono attualmente i tre farmaci in uso nei pazienti affetti da Covid-19.

Studi di metanalisi, condotti su trial clinici con randomizzazione in doppio cieco, hanno evidenziato che il trattamento con questi attivi sia significativo nel controllo della pandemia. I dati dimostrano, infatti, che il rapporto di probabilità morte vs ospedalizzazione, fra pazienti farmacologicamente trattati e quelli in terapia con placebo, sia pari a 0.33 con una riduzione del tasso di mortalità del 67%.

Il rapporto di probabilità del rischio di morte è pari allo 0.41, con una diminuzione del 56% dei pazienti deceduti e il rapporto di probabilità di ospedalizzazione è pari allo 0.20, con una riduzione dell'80% dei ricoveri.

Paxlovid®, attivo di analisi di questo testo, è un antivirale per uso orale, commercializzato da Pfizer. È la combinazione di due attivi il Nirmatrelvir (nome di sviluppo PF-07321332) e il Ritonavir.

L'attivo anti-covid è il nirmatrelvir, un inibitore peptidomimetico della proteasi principale Mpro di SARS-COV-2, nota anche come proteasi 3C-simile (3CLpro) o proteasi nsp5.

L'inibizione, indotta dalla creazione di un legame covalente della Mpro, rende la proteina incapace di elaborare i precursori poliproteici necessari per la replicazione virale.

Gli studi in vitro sulle cellule dNHBE, linea cellulare primaria dell'epitelio alveolare polmonare umano e gli studi di fase 2 e 3, su pazienti randomizzati in doppio cieco, hanno mostrato l'efficacia clinica dell'attivo. Sono in corso studi sulla resistenza virale allo xenobiotico. Test in vitro, condotti su cellule murine infettate da virus dell'epatite, hanno dato risultati parziali mostranti una diminuzione da 4.4 a 5 volte dell'efficacia farmacologica, in presenza di 5 mutazioni della Mpro virale.

Il ritonavir, co-somministrato con PF-07321332, non ha alcuna funzione contro SARs-Cov-2 perché progettato come antivirale per il trattamento delle infezioni da HIV. L'utilizzo di questo xenobiotico, a basse dosi, ha un effetto booster: l'azione inibente su CYP3A4 permette di aumentare la concentrazione plasmatica di nirmatrelvir.

La farmacocinetica di PF-07321332 è stata studiata su pazienti sani, a dosi ripetute con il ritonavir, per valutare il tempo di raggiungimento dello stato stazionario. La dose pro die, necessaria per ottenere l'obiettivo terapeutico, è di 300mg/100mg nirmatrelvir/ritonavir.

A seguito della somministrazione della dose giornaliera, la media geometrica di Cmax e di AUCinf di nirmatrelvir allo stato stazionario è pari a 2.21 µg/mL e 23.01 µg*h/ml, con un tempo mediano, per raggiungere la Cmax pari a 3 ore e una media aritmetica di emivita pari a 6.1 ore.

Per il ritonavir, invece, la media geometrica calcolata di Cmax e di AUCinf è pari a 0.36 µg/mL e 3.60 µg*h/mL; il tempo mediano per raggiungere la Cmax è di 3.98 ore e la media aritmetica di emivita plasmatica è di 6.1 ore.

L'assorbimento per via orale è in parte condizionato dalla presenza di cibo. L'assunzione di un pasto ad alto contenuto di grassi aumenta la Cmax di nirmatrelvir del 15%, con un aumento della AUC dell'1.6%. Il legame con le proteine plasmatiche del nirmatrelvir è del 69%, mentre quello del ritonavir è del 98-99%. La via di escrezione dei due xenobiotici è differente: renale per il nirmatrelvir ed epatica per il ritonavir.

Il dosaggio raccomandato giornaliero, in pazienti in assenza di complicanze renali e/o epatiche, è di 300 mg di nirmatrelvir (due compresse da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa), da assumere ogni 12 ore per 5 giorni. Paxlovid® va somministrato, secondo le linee guida, tempestivamente entro i primi 5 giorni dalla insorgenza dei sintomi e, anche in caso di ospedalizzazione, è necessario completare il ciclo terapeutico. In caso di mancata assunzione, il medicamento può essere riassunto entro 8 ore dall'orario previsto.

Superato tale lasso temporale, il paziente deve attendere il tempo di assunzione della dose successiva.

Tenendo conto del metabolismo e dell'escrezione dei due attivi, la dose di Paxlovid® va rimodulata in particolari pazienti.

In caso di compromissione lieve della funzionalità renale (eGFR da ≥60 a < 90 mL/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose. In soggetti con compromissione renale moderata (eGFR da ≥30 a < 60 mL/min) la dose pro die va ridotta a 150/100 mg ogni 12 ore per 5 giorni.

In pazienti con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min), al contrario, il medicamento non va somministrato.

Con compromissione lieve della via epatica, la dose non va modificata. In caso di alterata funzione d'organo, invece, l'attivo non è indicato.

Nei pazienti affetti da HIV o da HCV e sottoposti a regimi terapeutici con ritonavir o cobicistat, la cosomministrazione di Paxlovid® non richiede una sospensione delle terapie già in essere.

Per i pazienti al di sotto dei 18 anni, non ci sono studi che definiscano profili di efficacia e sicurezza e poiché non ci sono dati scientifici confortanti, Paxlovid® non è raccomandato nemmeno durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che usano un metodo contraccettivo, a meno che, le condizioni cliniche rendano necessario l'utilizzo del medicamento. Allo stesso modo, in assenza di prove scientifiche, l'allattamento al seno va interrotto durante il trattamento e, in misura precauzionale, 7 giorni dopo il completamento del ciclo farmacologico. Le reazioni avverse più comuni sono disgeusia (5.6%), diarrea (3.1%), cefalea (1.4%) e vomito (1.1%). Dal punto di vista tecnologico, Paxlovid® si presenta come due compresse rivestite con ipromellosa (E464) di colore differente: rosa (nirmatrelvir) e bianca (ritonavir).

La presenza del ritonavir come booster del nirmatrelvir, cioè come inibitore della isoforma del CYP3A4, crea una serie di sfide al medico e al farmacista in presenza di altri xenobiotici, rendendo complessa la rivisitazione della terapia e il controllo prescrittivo, dalla rimodulazione dei dosaggi, alla valutazione delle interferenze farmacologiche.

Per brevità di trattazione, le interazioni farmacologiche, tutte di natura farmacocinetica, possono essere riassunte in tre classi:

1) Interazione con gli xenobiotici induttori del CYP3A4 responsabili della significativa riduzione delle concentrazioni ematiche di nirmatrelvir/ritonavir, con conseguente perdita della efficacia terapeutica (tabella 1);

2) Inibizione del Paxlovid® del citocromo P450 isoforma 3A4 responsabile dell'innalzamento delle concentrazioni ematiche di attivi substrato del CYP, con conseguente incremento del rischio di insorgenza di reazioni avverse, gravi o potenzialmente letali (tabella 2 a pagina 19);

3) Interazioni accertate o potenzialmente significative del Paxlovid® in co-somministrazione ad altri xenobiotici con rischio di grave tossicità. La terapia con Nirmatrelvir/Ritonavir, in quest'ultimo caso, è consigliabile solo se il farmaco interferente può essere modulato nel dosaggio farmacologico o strettamente monitorato, previa raccomandata consultazione con i medici specialisti (tabella 3 a pag. 19);

È opportuno fare delle precisazioni.

L'approvazione di questa nuova specialità medicinale è recente, pertanto quanto fin qui descritto, già differente da quanto illustrato nella scheda tecnica del medicamento, è suscettibile di possibili rivalutazioni apportate dalla evidenza based medicine e dagli studi di real life costantemente condotti. È consigliabile consultare frequentemente il "Liverpool COVID-19 drug interaction checker", fonte telematica open source, per fugare ogni possibile dubbio.

Tabella 1

Classe del medicamento	Attivi (in lingua inglese) controindicati con Paxlovid®
Antitumorali	Apalutamide, enzalutamide
Antiepilettici	Carbamazepine, eslicarbazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone
Antibiotici	Rifampin, rifapentine
Fitoterapici	St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)

RICERCA SCIENTIFICA

Tabella 2

Classe del medicamento	Attivi (in lingua inglese) controindicati con Paxlovid® a causa dell'aumento del rischio di tossicità
L'interruzione di questi medicinali non è fattibile a causa della lunga emivita o dell'indicazione del trattamento e specificità dell'effetto farmacologico. L'uso di un agente terapeutico alternativo per il COVID-19 è consigliato.	
Antianginosi	Ranolazine
Antiarritmici	Amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone, quinidine
Antitumorali	Neratinib, venetoclax
Antipsicotici	Lurasidone, pimozide, clozapine
Antagonisti dei recettori endoteliali	Bosentan
Analgesici (narcotici)	Fentanyl
Inibitori del trattamento dell'ipertensione polmonare	Sildenafil, tadalafil, vardenafil
Avviare la terapia con Paxlovid® solo se il farmaco interagente può essere sospeso o sostituito in sicurezza. Necessaria la consultazione fra medico e farmacista	
Antagonisti recettoriali α_1 adrenergici	Alfuzosin
Anticoagulanti o antiaggreganti	Rivaroxaban, ticagrelor
Antigottosi	Colchicine
Agonisti del recettore β adrenergico a lunga durata di azione Salmeterol Derivati dell'ergot	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine
Derivati dell'ergot	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine
Procinetici	Cisapride
Statine	Lomitapide, lovastatin, simvastatin
Inibitori della PDE5 per il trattamento della disfunzione erettile	Vardenafil
Sedativi ipnotici	Triazolam, midazolam (oral)

L'assunzione di attivi induttori dell'attività del CYP3A4 deve essere valutata con attenzione; l'azione induttiva sul citocromo ha una durata di 4 settimane, nella fase di anamnesi, quindi, è doveroso valutare non solo la terapia cronica, ma l'assunzione di attivi fino a due settimane prima

Tabella 3

Classe del medicamento	Attivi (in lingua inglese) che dovrebbero essere evitate con Paxlovid® a causa del rischio di aumento della tossicità
Analgesici	Hydrocodone, oxycodone, meperidine, propoxyphene, tramad
Antitumorali	Abemaciclib, ceritinib, dasatinib, encorafenib, fostamatinib, ibrutinib, nilotinib, vincristine, vinblastine
Anticoagulanti e antiaggreganti	Apixaban, edoxaban, warfarin, clopidogrel
antiepilettici	Clonazepam
Antibiotici	Rifabutin
Antiparassitari	Quinine
Ansiolitici/sedativi/ipnotici	Alprazolam, bromazepam, buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, nitrazepam, zolpidem, zopiclone
Antipsicotici	Aripiprazole (oral), modafinil, quetiapine, paliperidone, risperidone, ziprasidone
Farmaci per il trattamento dell'ipertrofia prostatica	Sildenafil, tamsulosin
Calcio antagonisti	Amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil
Glicosidici cardioattivi	Digoxin
Antagonisti del recettore endoteliale	Macitentan
Antagonisti del recettore GnRH	Elagolix
Farmaci anti HCV	Glecaprevir/pibrentasvir
Statine	Atorvastatin, rosuvastatin
Immunosoppressori	Cyclosporine, everolimus, tacrolimus, rapamycin
Inibitori della PDE5 per il trattamento della disfunzione erettile	Sildenafil, tadalafil

dall'avvio della terapia con Paxlovid®. L'azione inibente sul citocromo, indotta dal ritonavir, è di breve durata; in caso di reintroduzione di terapie momentaneamente sospese o di nuovi attivi è preferibile attendere due, tre giorni dalla sospensione del trattamento antivirale.

Tabella 4

Classe del medicamento	Attivi (in lingua inglese) che non subiscono interferenze farmacologiche
Antiepilettici	Divalproex, lamotrigine
Antidepressivi	Amitriptyline, bupropion, citalopram, clomipramine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, maprotiline, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trimipramine, venlafaxine
Antiemetici	Dronabinol
Antiinfettivi e antifungini	Atovaquone, clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, voriconazole
Antiretrovirali	All antiretrovirals, including raltegravir, maraviroc and agents boosted with ritonavir or cobicistat
β -bloccanti	Metoprolol, timolol
Broncodilatatori	Theophylline
corticosteroidi	Oral and inhaled, including budesonide and dexamethasone
Contraccettivi ormonali	Ethinyl estradiol
Stimolanti	Methamphetamine

Per i chemioterapici come gli inibitori delle tirosin chinasi, delle chinasi ciclina dipendenti, della adp-ribosio polimerasi, etc., nonostante la terapia con Paxlovid® riduca la finestra terapeutica, è preferibile non interrompere la terapia in atto, non modificare i dosaggi e monitorare costantemente il paziente. Sebbene le interazioni indotte dalla specialità medicinale siano molteplici, per altri attivi l'effetto di inibizione del CYP non crea particolari effetti collaterali, così come riportato in Tabella 4. Considerato quanto fin qui esposto, per facilitare il controllo prescrittivo, analizzare le possibili interazioni farmacologiche e al contempo valutare il rapporto rischio beneficio per i pazienti, i punti da analizzare all'atto della dispensazione della ricetta sono:

1. Conoscere la storia farmacologica del paziente, valutando non solo i medicinali erogati in convenzione con il SSN, ma anche la concomitante assunzione di OTC e integratori.
2. valutare la terapia con l'antivirale durante e dopo il trattamento nei pazienti che assumono attivi substrato della isoforma del CYP3A4, in cui il rischio è moderato e concordare con il medico possibili modifiche o sospensioni delle terapie in corso, considerando che l'inibizione enzimatica dura tre giorni.
3. Non selezionare il Paxlovid®, in presenza di terapie con attivi substrato della isoforma del CYP3A4, in cui l'aumento dell'emivita plasmatica possa

ridurre la finestra terapeutica o al contrario favorire l'induzione dell'attività enzimatica del citocromo con perdita dell'efficacia della terapia antivirale.

Questa prima valutazione deve essere corroborata da una serie di ulteriori considerazioni. L'utilizzo della terapia con l'antivirale è raccomandabile in quei pazienti che hanno un rischio moderato o alto di esacerbazione del Covid-19; nei soggetti con lieve alterazione della funzionalità renale o lieve alterazione della funzionalità epatica e che posso rischiare un peggioramento del loro quadro clinico a seguito dell'infezione virale; negli individui sottoposti a terapia con ritonavir o con cobicistat. L'utilizzo della terapia con Paxlovid® non è consigliabile in pazienti fragili già defedati dal virus e che richiedono l'immediata ospedalizzazione; nei pazienti con elevata compromissione della funzionalità epatica e renale e nei soggetti affetti da HIV che non assumono una terapia antiretrovirale, onde evitare l'aumento della resistenza farmacologica. Il riconoscimento della farmacia, come

punto essenziale per la distribuzione tempestiva di tale attivo, apre nuovi scenari nella gestione del farmaco, soprattutto nel possibile ritorno degli xenobiotici innovativi. Tale passo deve però essere accompagnato, però, da una formazione costante del farmacista e dall'applicazione di protocolli e linee guida necessari per garantire la standardizzazione dei processi, sinonimo di qualità nell'erogazione e monitoraggio degli attivi farmacologici.

Bibliografia

GU n.92 del 20-4-2022

Protocollo d'intesa tra il ministero della salute, aifa, federfarma, assofarm, farmacieunite, federfarma servizi e a.d.f. per la distribuzione e dispensazione del farmaco antivirale orale paxlovid https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1616529/PAXLOVID_PT_20.04.2022.pdf https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=foot_er_004849_049853_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113

"Evidence-Based Recommendations on the Use of Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) for Adults in Ontario" Adam S. Komorowski et Al. Ontario COVID-19 Science Advisory Table; February 23, 2022 n° 1

"Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis"

Wen Wen et Al. Ann; Dicembre 2022 54(1): 516-523. doi: 10.1080/07853890.2022.2034936.

"Pandora's box: Paxlovid, prescribing, pharmacists and pandemic" Jason A. Roberts et Al. Journal of Pharmacy Practice and Research; (2022)52,1-4doi: 10.1002/jppr.179

"Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19". N Engl J Med; February 16, 2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>

Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, et al. Remdesivir, molnupiravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. Antiviral Res. 2022;198. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105252>

Health Canada. Product monograph including patient medication information PaxlovidTM; 2022. <https://covidvaccine.canada.ca/info/pdf/paxlovid-pm-en.pdf>

Pfizer. An interventional efficacy and safety, phase 2/3, double-blind, 2 arm study to investigate orally administered PF 07321332/ritonavir compared with placebo in nonhospitalized symptomatic adult participants with COVID-19 who are at low risk of progressing to severe illness. [clinicaltrials.gov; 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05011513](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05011513)