

**Farmaci antivirali
nella terapia del COVID-19
nell'adulto**

Documento di indirizzo regionale

a cura del Gruppo di Lavoro regionale

Novembre 2023

Documento PTR n. 345

Gruppo di lavoro

AUSL Piacenza:

Andena Anna Maria USCA ed MMG
Codeluppi Mauro Malattie Infettive
Ratti Giovanna - Malattie Infettive
Sartori Alessia Farmacia territoriale

AUSL Reggio Emilia

Francesco Greci USCA
Lattuada Ivana Pronto Soccorso
Massari Marco Malattie Infettive
Pinna Valentina MMG

AUSL e AOU Bologna

Ermini Giuliano MMG
Gordini Giovanni Pronto Soccorso
Morini Beatrice USCA
Pea Federico - Farmacologia e
Farmacologia Clinica
Savini Denis - Farmacista
Viale Pierluigi Malattie Infettive

AUSL Romagna

Biagetti Carlo Malattie Infettive
Cristini Francesco Malattie infettive
Cretì Marcello MMG
Dappozzo Antonella Cure primarie
Immordino Vincenzo MMG
Lucia Rossi Farmacista
Sambri Vittorio Lab. Pieve Sestina

AUSL e AOU Parma

Del Canale Stefano MMG
Ferrari Carlo Malattie Infettive
Negri Elisa Malattie Infettive
Orlandini Alessandra Malattie Infettive
Pascale Federica MMG
Volpi Annalisa PS UO Territorio
interazione con USCA

AUSL e AOU Modena

Bandiera Geminiano Pronto Soccorso
Morandi Matteo ADI
Mussini Cristina Malattie Infettive
Riccomi Silvia MMG
Salvia Chiara ADI
Zona Stefano - Malattie infettive

AUSL e AOU Ferrara

Cariani Daniele Pronto Soccorso
Catapano Luca MMG
Libanore Marco Malattie Infettive
Previati Rita Pronto Soccorso

DG Sanità RER

De Palma Rossana Pasi Elisabetta
Giroladini Roberta Sapigni Ester
Marata Anna Maria Solfrini Valentina

Farmaci antivirali nella terapia del COVID-19 nell'adulto. Documento di indirizzo regionale

Premessa

Il presente Documento, elaborato ed aggiornato periodicamente dal GdL della Regione Emilia-Romagna, si propone di:

- definire una strategia terapeutica condivisa per l'utilizzo degli antivirali attualmente disponibili (remdesivir e nirmatrelvir/ritonavir) sia per la terapia domiciliare del COVID-19 di recente insorgenza di grado lieve-moderato a rischio di evoluzione verso una forma grave, sia per le forme gravi che hanno richiesto il ricovero;
- commentare in modo critico i fattori di rischio per l'evoluzione verso una forma grave individuati all'inizio della pandemia cercando di adeguarli al contesto epidemiologico attuale;
- individuare i pazienti che attualmente possono trarre un vantaggio clinicamente rilevante dal trattamento precoce con antivirali;
- affrontare il problema degli usi off label di entrambi gli antivirali in specifici set ad alto rischio, in particolare nel contesto ospedaliero.

Una volta terminata la fase emergenziale e dopo una proroga della fornitura attraverso la Struttura Commissariale dovuta a motivi organizzativi, entrambi gli antivirali sono stati negoziati da AIFA al fine della rimborsabilità SSN. Per remdesivir la negoziazione si è conclusa ed il farmaco è inserito nel Prontuario Terapeutico Nazionale e Regionale. La spesa per l'acquisto ricade quindi all'interno della quota di fondo sanitario nazionale dedicata alla Regione Emilia-Romagna ed in particolare al capitolo della spesa ospedaliera (che include anche la distribuzione diretta o per conto). Per quanto riguarda nirmatrelvir/ritonavir, la negoziazione è in corso e se ne attende l'esito a breve. Il farmaco è pertanto al momento attuale ancora disponibile utilizzando le scorte fornite dalla Struttura Commissariale.

Indicazioni rimborsate e dosaggi degli antivirali disponibili:

Remdesivir (Veklury®, Gilead),

Rimborsabilità SSN e regime di fornitura: H OSP (prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in centri ospedalieri identificati dalle regioni, Registro web based AIFA (G.U. n. 174 del 27.07.2023)

Indicazioni rimborsate e dosaggi:

- a. “Trattamento precoce della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), in pazienti adulti e pediatrici con peso ≥ 40 kg, non ospedalizzati per COVID-19 e non in ossigeno-terapia per COVID-19 con insorgenza dei sintomi da non oltre 7 giorni e in presenza di condizioni cliniche predisponenti che rappresentino dei fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave”.

È prevista la prescrizione mediante Registro web based AIFA, nei pazienti che presentano almeno uno dei fattori di rischio elencati nella Tabella 1. Il registro consente la ri-somministrazione nel caso il paziente presenti un nuovo episodio di infezione da SARS-CoV-2 a distanza di almeno 4 settimane dall’episodio precedente.

Il farmaco è somministrato per via EV in tre giorni successivi, secondo lo schema posologico e la durata riportati in Figura 1.

- b. “Trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID- 19) negli adulti, negli adolescenti (di età ≥ 12 anni e peso ≥ 40 kg) e nei pazienti pediatrici (di età ≥ 4 settimane e peso ≥ 3 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare”.

La prescrizione deve avvenire mediante registro web based AIFA entro 10 gg dall’insorgenza dei sintomi con le eccezioni previste dal registro AIFA¹. Il registro consente la ri-somministrazione nel caso il paziente presenti un nuovo episodio di infezione da SARS-CoV-2 a distanza di almeno 4 settimane dall’episodio precedente.

Remdesivir è somministrato per via EV secondo lo schema posologico e per la durata riportati in Figura 1.

¹ in caso di insorgenza dei sintomi da ≥ 10 giorni è consentita la prescrizione di remdesivir limitatamente ai pazienti con immunodeficienza primitiva o secondaria e sierologia negativa per SARSCoV2.

Figura 1. Schema posologico e durata del trattamento con remdesivir (per entrambe le indicazioni terapeutiche)

Dose raccomandata nei pazienti adulti e pediatrici

	Mediante infusione endovenosa		
	Pazienti adulti	Pazienti pediatrici (che pesano almeno 40 kg)	Pazienti pediatrici di almeno 4 settimane di età (che pesano almeno 3 kg ma meno di 40 kg)
Giorno 1 (singola dose di carico)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Dal giorno 2 in poi (una volta al giorno)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabella 2. Durata del trattamento

	Pazienti adulti	Pazienti pediatrici (che pesano almeno 40 kg)	Pazienti pediatrici di almeno 4 settimane di età (che pesano almeno 3 kg ma meno di 40 kg)
Pazienti con polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare	Ogni giorno per almeno 5 giorni e non più di 10 giorni.	Ogni giorno per almeno 5 giorni e non più di 10 giorni.	Ogni giorno per un totale di 10 giorni.
Pazienti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa	Ogni giorno per 3 giorni , iniziando il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi.	Ogni giorno per 3 giorni , iniziando il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi.	Non applicabile.

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®, Pfizer)

Rimborsabilità SSN e regime di fornitura: è in corso la negoziazione della rimborsabilità da parte di AIFA, pertanto al momento attuale sono in vigore le condizioni di prescrizione ed impiego previste in precedenza da AIFA, ovvero:

Indicazioni registrate e dosaggi (al 30 ottobre 2023):

“Trattamento della malattia da coronavirus-2019 negli **adulti non ospedalizzati per COVID-19** con malattia lieve-moderata che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa”. La terapia deve essere iniziata appena possibile e comunque **non oltre 5 giorni** dall’insorgenza dei sintomi ad una dose giornaliera di due compresse di nirmatrelvir e di una compressa di ritonavir da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni nei pazienti con funzionalità renale normale. Nei pazienti con insufficienza renale moderata (eGFR da ≥ 30 a < 60 mL/min)

la posologia è di una compressa di nirmatrelvir ed una compressa di ritonavir ogni 12 ore per 5 giorni.

Ritonavir riduce l’efficacia dei contraccettivi ormonali combinati; pertanto, è raccomandato l’uso di metodi alternativi di contraccezione (ad es. un metodo di barriera) fino alla mestruazione successiva.

L’uso clinico è consentito nei pazienti che presentano almeno uno dei fattori di rischio associati all’evoluzione a malattia grave elencati nella Tabella 1, attraverso due modalità:

- con prescrizione mediante Registro web AIFA e distribuzione diretta da parte delle Aziende Sanitarie, con modalità definite a livello locale;
- con prescrizione da parte del MMG, di un medico delle USCA o altro medico incaricato per tale prescrizione, mediante ricetta DEMA e compilazione del Piano Terapeutico AIFA. Il PT è disponibile in formato cartaceo sul sito di AIFA² ed è operativo sul sistema TS. E’ prevista la dispensazione attraverso le farmacie al pubblico mediante la distribuzione per conto (DPC).

La dispensazione è garantita previa compilazione del PT informatizzato sul sistema TS. In condizioni eccezionali di assenza di connettività o problemi di natura tecnico-informatica, il PT può essere redatto in formato cartaceo al fine di garantire l’avvio tempestivo del trattamento.

Il registro consente la ri-somministrazione nel caso il paziente presenti un nuovo episodio di infezione da SARS-CoV-2 a distanza di almeno 4 settimane dall’episodio precedente.

NB:

- La riduzione della posologia a nirmatrelvir 150 mg/ritonavir 100 mg ogni 12 ore per 5 giorni nei pazienti con compromissione renale moderata (eGFR da ≥ 30 a < 60 mL/min) ha lo scopo di evitare la sovraesposizione al farmaco.
- Poiché Paxlovid® presenta numerose interazioni farmacologiche, potenzialmente rilevanti dal punto di vista clinico (si veda l’RCP paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, disponibile sul sito di EMA al link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid>), la prescrizione richiede un’anamnesi farmacologica preventiva per escludere la presenza di eventuali interazioni con gli altri farmaci assunti contemporaneamente dal paziente.

² <https://www.aifa.gov.it/-/ampliamento-criteri-prescrizione-antivirali>

A tal fine il Gruppo di lavoro ha elaborato una tabella delle principali interazioni orientata rispetto alle esigenze cliniche e organizzative che tiene conto anche del breve tempo a disposizione per la prescrizione (Tabella 2 del presente documento). La Tabella 2 è anche reperibile al seguente indirizzo del sito ERSalute: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/tabella-interazioni-paxlovid.pdf/@@download/file/Tabella%20interazioni%20Paxlovid.pdf>

Consultando il link: <https://www.covid19-druginteractions.org/> alla sezione COVID-19 Drug Interactions della Liverpool University è inoltre possibile sia ottenere una tabella aggiornata e puntuale delle interazioni farmacologiche sia interrogare il data base su quesiti specifici.

Al fine di facilitare l'uso appropriato di Paxlovid®, su indicazione del GdL dovrebbero essere attivi percorsi aziendali per consentire ai MMG di richiedere il supporto degli specialisti infettivologi di riferimento in caso di dubbi sulla gestione della terapia nei singoli casi, anche sulla base delle considerazioni presenti in questo documento.

Per quanto riguarda Paxlovid® la stessa modifica è stata apportata anche al Piano terapeutico informatizzato sul Sistema TS.

Tabella 1: Fattori di rischio di evoluzione verso una forma grave per la prescrizione di antivirali. Al fine della prescrizione almeno uno deve essere presente.³

BMI \geq 30 kg/m ²	broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica	Immunodeficienza primaria o acquisita
Insufficienza renale cronica (includere dialisi peritoneale ed emodialisi) ⁴	malattia cardio-cerebrovascolare (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia, ipertensione arteriosa con concomitante danno d'organo, ictus)	epatopatia cronica ⁶
diabete mellito non compensato (HbA1c > 9,0% - 75 mmol/mol) o con complicanze croniche	patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva	età > 65 anni
emoglobinopatie	patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative	

Per quanto riguarda i commenti del GdL alla Tabella 1 si vedano le considerazioni generali (pagina 10).

³ La CTS di AIFA dal 24 maggio 2022 ha uniformato i criteri di prescrizione degli antivirali (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir e molnupiravir) e degli anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2, in quanto diretti alla stessa fascia di popolazione rappresentata dai soggetti con malattia da COVID-19 lieve/moderata e ad alto rischio di sviluppo di malattia grave. I criteri uniformati sono stati implementati sia nei Registri web based per la prescrizione di questi farmaci che nel Piano terapeutico di Paxlovid® e sono operativi.

⁴ La scelta del farmaco deve considerare quanto previsto nei rispettivi RCP o dalle informazioni per gli operatori sanitari rispetto al grado di funzione renale o epatica.

Molnupiravir: per quanto riguarda questo farmaco, il CHMP di EMA ha da poco completato la revisione dei dati di efficacia disponibili per l'uso nel trattamento di COVID-19 negli **adulti non ospedalizzati** per COVID-19 con malattia lieve-moderata che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme gravi e nella riunione del 20-23 febbraio 2023, ha espresso parere negativo a concedere al farmaco l'Autorizzazione all'immissione in Commercio ordinaria. Dopo aver valutato i dati disponibili (in particolare lo studio MOVEOUT⁵, compresa l'analisi finale dei dati non ancora pubblicata, e lo studio PANORAMIC⁶) il CHMP ha concluso che non è stato confermato/dimostrato un beneficio clinico di molnupiravir in termini di riduzione del rischio di ospedalizzazione o morte, inoltre lo studio PANORAMIC essendo in aperto non era adeguato per valutare la riduzione della durata della malattia o del tempo di recupero (esito autovalutato dai pazienti⁷). Inoltre, il CHMP ha affermato che i dati disponibili non consentono di identificare un sottogruppo specifico di pazienti in cui possa esservi tale beneficio. Non sono emersi problemi di sicurezza correlati al trattamento⁸.

La CTS di AIFA, tenuto conto del parere del CHMP ha stabilito che - analogamente a quanto deciso dalla maggior parte dei Paesi europei nei quali era stata prevista un'autorizzazione all'uso emergenziale - l'utilizzo di molnupiravir in pazienti Covid-19 debba essere sospeso. Il registro AIFA per la prescrizione del farmaco è stato quindi chiuso. La relativa Determina è stata pubblicata nella G.U. n. 62 del 14.03.2023^{9,10}.

⁵ Bernal AJ et al. NEJM 2022; 386:509-20.

⁶ Lancet 2023; 401: 281-93

⁷ <https://www.fda.gov/media/165856/download>

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lagevrio>

⁹ <https://www.aifa.gov.it/-/sospensione-utilizzo-lagevrio-molnupiravir>

¹⁰ <https://www.aifa.gov.it/-/modifica-registro-antivirali-orali-covid-19-2>

Informazioni epidemiologiche

La flash survey dell'ISS pubblicata il 04 ottobre 2023 (dato aggiornato al 24 settembre)¹¹ conferma il 100% di presenza della variante Omicron sia a livello nazionale che nella nostra Regione. Tra i ricombinanti riconducibili a XBB e relativi sotto-lignaggi, è netta la prevalenza di EG.5 (44,7% delle sequenze analizzate), classificata come VOC dagli organismi internazionali. Si osserva una tendenza alla diminuzione nei valori di prevalenza di XBB.1.5 (10,6% vs 13,4% nella precedente indagine di agosto 2023). Continua la co-circolazione di discendenti della variante di Omicron BA.2, ed in particolare della variante sotto monitoraggio CH.1.1 (3,9%, vs. 2,3% nella precedente indagine di agosto 2023).

Il numero di sequenze riconducibili a BA.2.86, variante sotto monitoraggio per la presenza di numerose mutazioni nella proteina spike che la distinguono dal lignaggio parentale BA.2, risulta contenuto. A livello internazionale, il limitato numero di sequenze attribuibili a BA.2.86 non consente, ad oggi, di valutare eventuali variazioni nel quadro clinico ad essa associato.

In particolare, la distribuzione dei lignaggi è la seguente:

dato nazionale			Regione Emilia Romagna		
variante	n*	%**	variante	n*	%***
XBB.1.5[§]	85	10,6	XBB.1.5[§]	4	12,1
XBB.1.16[§]	102	12,8	XBB.1.16[§]	3	9,1
EG.5[§]	314	44,7	EG.5[§]	14	42,4
XBB.1.9[^]	107	13,2	XBB.1.9[^]	4	12,1
XBB.2.3[§]	71	10,0	XBB.2.3[§]	1	3,0
XBB[^]	29	4,3	XBB[^]	6	18,2
CH.1.1[§]	24	3,9	CH.1.1[§]	1	3,0
BA.2.86[§]	2	0,2	BA.2.86[§]	0	0,0
altro lignaggio[~]	2	0,3	altro lignaggio[~]	0	0,0
Totale	736	---	Totale	33	-

Flash survey
ISS del
04/10/2023

* n. campioni sequenziati attribuibili a ciascuna delle varianti indicate

**prevalenza stimata a livello nazionale, sulla base della media delle prevalenze nelle diverse Regioni/PPAA pesate per il numero di casi regionali notificati il 07 marzo 2023

[§] Include i relativi sotto-lignaggi

[^] Include i relativi sotto-lignaggi non soggetti a classificazione specifica

[~] Include BA.5.1.3 e BQ.1.1

¹¹ <https://www.iss.it/cov19-cosa-fa-iss-varianti>

Considerazioni generali

Il Gruppo di Lavoro ha espresso le seguenti considerazioni:

a. rispetto all'attuale contesto epidemiologico:

- le varianti di SARSCoV2 attualmente circolanti presentano un tropismo prevalentemente per le alte vie aeree;
- l'infezione determinata da tali varianti sembra essere meno grave e non determinare nella maggior parte dei pazienti i quadri di interessamento polmonare visti in precedenza;

b. rispetto alle popolazioni arruolate negli studi che hanno supportato l'approvazione degli antivirali da parte delle autorità regolatorie:

- tutti gli studi riportano tra i criteri di esclusione la vaccinazione contro SARSCoV2 o un pregresso episodio confermato di COVID-19^{12,13};
- nello studio EPIC HR¹³ (nirmatrelvir/ritonavir) circa il 50% dei pazienti presentava anticorpi anti-S o anti-N;
- sia nello studio PINETREE¹² (remdesivir) che nello studio EPIC HR sono stati arruolati pazienti che presentavano "fattori di rischio per evoluzione verso una malattia grave". Tuttavia, i pazienti con neoplasie, immunodepressione/trapianto d'organo erano scarsamente rappresentati; inoltre, non era definito in modo specifico il tipo di neoplasia o di immunodepressione;
- un recente studio osservazionale prospettico su data base, lo studio COVICS¹⁴, ha confrontato la risposta anticorpale dopo vaccinazione anti SARSCoV2 di 1.099 soggetti immunodepressi per varie motivazioni (HIV, trattamenti con immunosoppressori, trapianto di organo solido, neoplasie), con quella di 172 operatori sanitari non immunocompromessi. Tale studio evidenzia una risposta anticorpale nettamente ridotta rispetto al controllo esclusivamente in specifiche tipologie di pazienti immunodepressi, ad indicare che la generica definizione di "immunodepresso" non identifica una omogenea classe di rischio. In particolare, i soggetti trapiantati di organo solido, i soggetti trattati con anti-CD20 fino ad un anno prima di ricevere la vaccinazione o che presentano neoplasie ematologiche della linea B sembrano rappresentare le condizioni di immunodepressione con capacità di risposta anticorpale nettamente ridotta in seguito alla vaccinazione e quindi anche all'infezione virale stessa. Il Gruppo di Lavoro ha confermato osservazioni analoghe nella propria casistica clinica, sebbene anche in tale contesto vi siano differenze; in particolare, nei soggetti trapiantati di organo solido l'impatto clinico dell'infezione in termini di breakthrough infections nei vaccinati e/o di mortalità, risulta globalmente contenuto¹⁵.
- un recente studio di coorte prospettico su database amministrativi, condotto in UK su input della UK Joint Committee on Vaccination and Immunisation,¹⁶ ha analizzato una popolazione di 30.000.000 di pazienti con l'obiettivo di individuare i fattori di rischio per evoluzione dell'infezione da COVID19 vs una forma grave nei soggetti che avevano completato da almeno 14 giorni il ciclo primario di vaccinazione con il vaccino Astra-Zeneca (per i pazienti immunodepressi le dosi di vaccino per completare il ciclo primario dovevano essere 3) e/o avevano ricevuto una dose booster [la finestra temporale considerata (dall'8 dicembre 2020 al 28 febbraio 2022) ha compreso il periodo di circolazione della variante Omicron B.1.1.529].

¹² Gottlieb RL et al. N Engl J Med 2022.

¹³ Hammond J et al. N Engl J Med 2022.

¹⁴ Haidar G et al. Clin Infect Dis 2022.

¹⁵ Bonazzetti C et al. Clin Infect Dis. 2023.

¹⁶ Agrawal U et al. Lancet 2022.

Fra i numerosi fattori di rischio valutati¹⁷, quelli che correlavano con l'evoluzione verso una malattia grave erano rappresentati da:

- età ≥ 80 anni,
 - presenza di comorbidità plurime (≥ 5),
 - uso di immunosoppressori,
 - malattia renale cronica in stadio 5.
- È stato recentemente pubblicato uno studio di coorte retrospettivo¹⁸ condotto in Canada nel periodo 1 febbraio 2022 – 3 febbraio 2023 su 6.866 pazienti adulti con differenti fattori di rischio per sviluppare COVID-19 grave divisi in 4 coorti: coorte CEV1 costituita da pazienti gravemente immunodepressi¹⁹, coorte CEV2 costituita da pazienti con immunodepressione moderata²⁰, coorte CEV3 da pazienti non immunodepressi ma con elevato rischio di progressione²¹ e la coorte di estensione (EXEL) a pazienti a rischio di progressione ma che non rientravano nelle tre coorti precedenti²². Tutti i pazienti sono stati trattati con nirmatrelvir/ritonavir e

¹⁷ Fibrillazione atriale, asma bronchiale, tumore ematologico, insufficienza cardiaca, paralisi cerebrale, malattia coronarica, cirrosi epatica, cardiopatia congenita, BPCO, demenza, diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2, epilessia, frattura, disordine neurologico, Morbo di Parkinson, ipertensione polmonare, malattia polmonare rara, malattia vascolare periferica, artrite reumatoide, LES, cancro polmonare, grave malattia mentale, anemia falciforme, ictus/TIA, TVP o embolia polmonare, pazienti gestiti in alloggi protetti, difficoltà di apprendimento o Sindrome di Down, malattia renale.

¹⁸ Dormuth CR et al. JAMA Network Open 2023.

¹⁹ Trapianto di organi solidi, trattamento per condizioni ematologiche maligne, trapianto di midollo osseo, cellule staminali o uso di immunosoppressori correlati al trapianto, trattamento con agenti anti-CD20 o agenti che riducono le cellule B negli ultimi due anni, immunodeficienze primarie gravi diagnosticate negli ultimi cinque anni.

²⁰ Trattamento per cancro, compresi i tumori solidi, trattamento con farmaci significativamente immunosoppressori, erogazione/fornitura di un farmaco biologico negli ultimi tre mesi OPPURE di un farmaco immunosoppressore orale nel mese precedente OPPURE di uno steroide orale -20 mg/giorno di prednisone equivalente su base continuativa- nell'ultimo mese OPPURE infusione o iniezione di un immunosoppressore negli ultimi tre mesi), infezione da HIV avanzata non trattata o HIV trattato, immunodeficienze primarie moderate (presenza di codice diagnostico per immunodeficienza primaria con causa genetica in qualsiasi momento OPPURE presenza del codice diagnostico per un'immunodeficienza primaria in terapia sostitutiva con immunoglobuline nell'ultimo anno, malattia renale cronica (dialisi negli ultimi 6 mesi, malattia renale/renale grave negli ultimi due anni e presenza di una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) < 15 ml/min negli ultimi due anni OPPURE glomerulonefrite in trattamento con uno steroide negli ultimi due anni)

²¹ Gravi disturbi respiratori (fibrosi cistica senza definire l'epoca della diagnosi in qualsiasi momento prima dell'ingresso nella coorte OPPURE erogazione di un regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR modulatore - Kalydeco, Orkambi, Symdeko, Trikafta -) in qualsiasi momento OPPURE dispensazione di un farmaco per l'ipertensione arteriosa polmonare o per grave fibrosi polmonare/malattia polmonare interstiziale negli ultimi due anni OPPURE presenza di una diagnosi di BPCO con ricovero ospedaliero nell'ultimo anno OPPURE diagnosi di asma con ricovero ospedaliero nell'ultimo anno OPPURE dispensazione di un farmaco biologico per l'asma negli ultimi tre mesi OPPURE procedura per intervento terapeutico sull'apparato respiratorio o ventilazione, malattie rare del sangue (anemia falciforme o sindrome emolitico-uremica negli ultimi cinque anni), disordini metabolici rari, splenectomia (asplenia anatomica o funzionale in qualsiasi momento), diabete trattato con insulina (dispensazione di insulina negli ultimi due anni), tumori ematologici e altri tumori non inseriti nei due gruppi precedenti perché in fase di follow-up, disabilità significative dello sviluppo (sindrome di Down, paralisi cerebrale o disabilità intellettuale), gravidanza in donna con cardiopatia grave, condizioni neurologiche o di altro tipo che causano una significativa debolezza nella muscolatura respiratoria associata a ventilazione a pressione positiva o altra ventilazione o intubazione durante un episodio ospedaliero negli ultimi due anni.

²² Individui anziani con determinate comorbidità che non erano vaccinati o erano sottovaccinati, individui > 70 anni che non erano vaccinati o che erano stati completamente vaccinati ma avevano una malattia grave non inclusa nelle coorti precedenti (obesità, stato di fumatore che ha assunto farmaci per la disassuefazione dal fumo, diabete mellito tipo 1 o 2 con Hb glicata $> 6,5\%$ o dispensazione di insulina o antidiabetico orale negli ultimi 2 anni, scompenso cardiaco o cardiopatia congenita diagnosticata negli ultimi 2 anni, stroke o altra patologia neurologica negli ultimi 2 anni). Ai medici prescrittori era consentito usare discrezionalità nella identificazione delle gravi comorbidità. La popolazione appartenente a questa coorte aveva un'età mediana di 79 anni (IQR 72-86).

confrontati con pazienti con le stesse caratteristiche, ma non trattati con l'antivirale, applicando la metodologia del propensity score. I risultati sembrano indicare che il trattamento con nirmatrelvir/ritonavir si associa ad una riduzione dell'esito primario (rischio di accesso al PS, ospedalizzazione per COVID-19 o morte nei 28 giorni successivi all'ingresso nella rispettiva coorte) nei soggetti con grave immunodepressione – CEV1- (NNT: 40) e in misura minore nei soggetti con immunodepressione moderata -CEV2- (NNT: 60) mentre non c'è significatività statistica fra i trattati e i non trattati delle coorti CEV3 ed EXEL. []. In particolare, il maggior beneficio si è osservato nei soggetti gravemente immunocompromessi anche se tale coorte è numericamente più limitata e con un basso numero di eventi. I pazienti a basso rischio, inclusi quelli con età ≥ 70 anni che non appartengono alle coorti CEV 1 e 2 non sembrano beneficiare dal trattamento con nirmatrelvir/ritonavir.

- Gli studi sopra descritti presentano una serie di limitazioni fra cui:
 - sono esclusivamente osservazionali, non necessariamente prospettici;
 - i dati derivano da data base amministrativi quindi teoricamente meno completi;
 - i gruppi/le coorti messe a confronto non sempre sono perfettamente bilanciati;
 - rispetto agli studi registrativi era cambiata la variante dominante (esclusivamente Omicron).

c. **rispetto al trattamento dei pazienti con immunodepressione grave (in particolare a seguito di patologie o trattamenti che compromettono la risposta immunitaria adattativa, ad es. pazienti con tumori maligni delle cellule B o sottoposti a terapie con anti-CD20 o CAR-T):** come ricordato al punto b. si tratta di una popolazione poco rappresentata negli studi che hanno valutato l'efficacia e sicurezza degli antivirali nel trattamento (precoce o tardivo) di COVID-19 e che, tuttavia, viene identificata nella pratica clinica come una popolazione che risponde scarsamente o per nulla alla terapia, poiché la compromissione dell'immunità umorale adattativa si associa ad un rischio elevato di viral shedding prolungato, rebound della viremia alla sospensione del trattamento antivirale e/o persistenza dell'infezione²³. Rispetto a tali pazienti sono pubblicati diversi case report o serie di casi in cui la negativizzazione e la remissione dei sintomi clinici dell'infezione sono stati ottenuti con strategie diverse, che prevedono comunque l'uso off label degli antivirali disponibili secondo schemi variabili che prevedono l'associazione di remdesivir e nirmatrelvir/ritonavir, mediante l'uso contemporaneo ed eventualmente anche insieme ad anticorpi monoclonali e/o desametasone o l'uso sequenziale, trattamenti ripetuti, per durate prolungate e anche diverse per i singoli antivirali impiegati^{23, 24, 25}. Tali utilizzi off label trovano il loro presupposto teorico dall'osservazione in vitro su cellule Vero infettate, che indicano che remdesivir + nirmatrelvir/r hanno un'azione sinergica nei confronti del virus SARS-CoV-2²⁶.

²³ Pasquini Z. et al. Hematological Oncology 2023.

²⁴ Conti F et al. Pediatr Allergy Immunol. 2022. <https://doi.org/10.1111/pai.13833>

²⁵ Mikulska M et al. Clin Infect Dis 2023.

²⁶ Gidari A et al. Viruses 2023.

Raccomandazioni del GdL

Il Gruppo di Lavoro ritiene che nel contesto attuale possano essere identificati i seguenti scenari clinici:

- A. **pazienti sintomatici gestiti a domicilio da parte dei MMG che presentano un tampone positivo per COVID-19**
- B. **pazienti ricoverati per motivazione clinica diversa in cui al momento del ricovero o durante il ricovero stesso viene riscontrato un tampone positivo per COVID-19**
- C. **pazienti ricoverati per la presenza di una sintomatologia legata all'infezione da SARS-COV2 confermata dal riscontrato di un tampone positivo**

Scenari A. e B.

Sulla base dei risultati degli studi registrativi e degli studi osservazionali recentemente pubblicati e sopra descritti, tenendo conto delle considerazioni sopra esposte con particolare riferimento ai fattori di rischio elencati nella Tab. 1 e anche delle osservazioni derivate dall'analisi della propria casistica clinica

il Gruppo di Lavoro esprime le seguenti raccomandazioni

1. l'inizio di un trattamento antivirale con remdesivir o nirmatrelvir/ritonavir dovrebbe essere considerato nella maggior parte dei pazienti:

- in terapia immunosoppressiva per trapianto di organo solido,
- affetti da neoplasie ematologiche della linea B
- trattati con anti-CD20 nel corso dell'ultimo anno

e iniziato il più presto possibile e comunque entro 5 giorni (nirmatrelvir/ritonavir) o 7 giorni (remdesivir) dall'insorgenza dei sintomi.

Tale raccomandazione è motivata dal fatto che i tre fattori di rischio sopra elencati sembrano fortemente associati all'evoluzione verso una forma grave, un rischio elevato di viral shedding prolungato, di rebound della viremia e/o persistenza dell'infezione.

(Raccomandazione forte²⁷, basata su prove di efficacia di qualità bassa).

²⁷ Secondo il metodo GRADE, una **raccomandazione debole**, poiché espressione di un ampio grado di incertezza, si intende debba essere applicata ad una popolazione selezionata. Nella definizione della strategia terapeutica si dovrebbero considerare benefici e rischi attesi, esplorando le aspettative e i valori dei pazienti e discutendo con loro i risultati attesi e le possibili alternative. Una **raccomandazione forte**, poiché espressione globale di un minor grado di incertezza, si intende debba essere applicata alla grande maggioranza dei pazienti/condizioni con le caratteristiche indicate.

2. Poiché al di fuori di uno stato di immunodepressione dovuto alle cause considerate nella raccomandazione **1**, **nessuno** dei fattori di rischio elencati nella Tabella 1 **presi singolarmente**, compresa l'età, sembra correlare con l'evoluzione verso una forma grave, **l'inizio di un trattamento antivirale con remdesivir o nirmatrelvir/ritonavir:**

- **non dovrebbe essere considerato in presenza di un solo fattore di rischio**
(Raccomandazione forte²⁷, basata su prove di efficacia di qualità bassa).

- **potrebbe** essere considerato caso per caso nei pazienti che presentano multipli fattori di rischio, valutando anche, in presenza di sintomi lievi, l'andamento clinico dell'infezione nelle prime 24-48 ore dall'insorgenza dei sintomi.
(Raccomandazione basata sul parere del gruppo di lavoro).

Scenario C.

Sulla base del quadro clinico:

- 3. all'ingresso in ospedale:** L'inizio di un trattamento antivirale con remdesivir dovrebbe essere considerato (entro 10 giorni dalla comparsa dei sintomi - con le eccezioni previste da AIFA) in una popolazione selezionata (adulti, adolescenti di età ≥ 12 anni e peso ≥ 40 kg, nei pazienti pediatrici di età ≥ 4 settimane e peso ≥ 3 kg) con polmonite da SARS COV-2 che richiede ossigenoterapia supplementare. La durata del trattamento dovrebbe essere di 5 giorni estendibili al massimo a 10 giorni.

(Raccomandazione debole¹⁶, basata su prove di efficacia di qualità moderata).

- 4. all'ingresso in ospedale o durante la degenza:** Un trattamento antivirale con remdesivir associato o seguito da nirmatrelvir/ritonavir (o viceversa) per periodi standard o prolungati potrebbe essere considerato (nell'ambito di studi clinici o applicando le regole dell'uso off label) in pazienti selezionati con persistenza dell'infezione (positività molecolare su secrezioni respiratorie) o in presenza di rebound precoce

- in terapia immunosoppressiva per trapianto di organo solido, oppure
- con neoplasie ematologiche della linea B oppure
- in trattamento con anti-CD20 nel corso dell'ultimo anno.

(Raccomandazione basata sul parere del gruppo di lavoro)

Tabella 2. Principali interazioni note di Paxlovid®

Tab. 2 parte A	
Farmaci che <u>NON possono/NON è opportuno sospendere</u>	Farmaci che <u>possono essere sospesi per un breve periodo</u>
<p>La somministrazione contemporanea di Paxlovid è controindicata o non raccomandata</p> 	<p>La somministrazione di Paxlovid richiede la sospensione temporanea di:</p> 
<input type="checkbox"/> Amiodarone	<input type="checkbox"/> Alfuzosina
<input type="checkbox"/> Apixaban°	<input type="checkbox"/> Astemizolo
<input type="checkbox"/> Bosentan	<input type="checkbox"/> Atorvastatina
<input type="checkbox"/> Carbamazepina	<input type="checkbox"/> Avanafil
<input type="checkbox"/> Chinidina	<input type="checkbox"/> Clorazepato
<input type="checkbox"/> Clopidogrel [solo nel seguente scenario: nelle 6 sett. successive a PTCA o in paz. ad alto rischio trombotico]	<input type="checkbox"/> Colchicina
<input type="checkbox"/> Clozapina	<input type="checkbox"/> Derivati dell'ergotamina (diidroergotamina, ergonovina, ergotamina), metilergonovina
<input type="checkbox"/> Dabigatran°	<input type="checkbox"/> Diazepam (come sedativo)
<input type="checkbox"/> Diazepam (a scopo antiepilettico)	<input type="checkbox"/> Estazolam
<input type="checkbox"/> Digossina	<input type="checkbox"/> Flurazepam
<input type="checkbox"/> Divalproex	<input type="checkbox"/> Iperico
<input type="checkbox"/> Dronedarone	<input type="checkbox"/> Lomitapide
<input type="checkbox"/> Encainide	<input type="checkbox"/> Lovastatina o prodotti a base di monacolina veg.
<input type="checkbox"/> Edoxaban°	<input type="checkbox"/> Petidina
<input type="checkbox"/> Fenitoina	<input type="checkbox"/> Piroxicam
<input type="checkbox"/> Fenobarbital	<input type="checkbox"/> Rosuvastatina
<input type="checkbox"/> Flecainide	<input type="checkbox"/> Silodosina
<input type="checkbox"/> Ivabradina	<input type="checkbox"/> Simvastatina
<input type="checkbox"/> Lamotrigina	<input type="checkbox"/> Terfenadina
<input type="checkbox"/> Lurasidone	<input type="checkbox"/> Triazolam
<input type="checkbox"/> Pimozide	<input type="checkbox"/> Vardenafil
<input type="checkbox"/> Propafenone	<p>°La possibilità di cosomministrare Paxlovid contemporaneamente ad apixaban, dabigatran, edoxaban o AVK potrà essere considerata quando il prescrittore può usufruire del supporto specialistico o nell'ambito di un progetto di collaborazione che consenta di valutare caso per caso la strategia terapeutica più opportuna. Nel caso si decida di non sospendere il trattamento si raccomanda di consultare il link: https://www.covid19-druginteractions.org/ della Liverpool University.</p>
<input type="checkbox"/> Quetiapina	
<input type="checkbox"/> Ranolazina	
<input type="checkbox"/> Riociguat	
<input type="checkbox"/> Rivaroxaban	
<input type="checkbox"/> Salmeterolo	
<input type="checkbox"/> Sildenafil (ipertensione polmonare)	
<input type="checkbox"/> Tadalafil (ipertensione polmonare)	
<input type="checkbox"/> Ticagrelor	
<input type="checkbox"/> AVK (Acenocumarolo o Warfarin)°	

Tab.2 parte B

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



<input type="checkbox"/> 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.
<input type="checkbox"/> 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.
<input type="checkbox"/> 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.
<input type="checkbox"/> 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.
<input type="checkbox"/> COC* 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.
<input type="checkbox"/> Desametasone	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di desametasone, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Diltiazem	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di diltiazem, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Fentanyl	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di fentanyl, pertanto debbono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Fexofenadina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di fexofenadina.
<input type="checkbox"/> Loratadina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di loratadina, pertanto debbono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Metadone	L'interazione potrebbe ↓ le concentrazioni plasmatiche di metadone e richiedere un aggiustamento della dose.
<input type="checkbox"/> Nifedipina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di nifedipina, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi ed eventualmente ridotto il dosaggio.
<input type="checkbox"/> Prednisolone	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di prednisolone, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> 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.
<input type="checkbox"/> 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.
<input type="checkbox"/> Tamsulosina*	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di tamsulosina, pertanto si consiglia di ridurre la dose (ad es. una capsula a giorni alterni) o di considerare la sospensione per i 5 giorni del trattamento con Paxlovid. Se somministrato in concomitanza, si raccomanda un monitoraggio della pressione arteriosa.
<input type="checkbox"/> Teofillina	L'interazione potrebbe ↓ le concentrazioni plasmatiche di teofillina e richiedere un aggiustamento della dose.
<input type="checkbox"/> Ziprasidone	L'interazione ↑ la concentrazione plasm. di ziprasidone, pertanto il farmaco deve essere utilizzato con molta attenzione e debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> 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.

*COC = contraccettivi orali combinati

Tab.2 parte C Farmaci di uso specialistico

La somministrazione contemporanea di Paxlovid è controindicata o non raccomandata	
	
<input type="checkbox"/> 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.
<input type="checkbox"/> Neratinib	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di neratinib, e ciò può causare gravi eventi avversi a rischio di vita fra cui l'epatotossicità.
<input type="checkbox"/> 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.
<input type="checkbox"/> Ac. fusidico (per OS)	L'interazione ↑ la concentrazione di ac. fusidico e di Paxlovid®.
<input type="checkbox"/> Rifampicina	Essendo la rifampicina un forte induttore enzimatico, può ↓ le concentrazioni plasmatiche di Paxlovid® e quindi la sua efficacia antivirale.
<input type="checkbox"/> Glecaprevir/ Pibrentasvir	L'interazione ↑ la concentrazione di Glecaprevir/Pibrentasvir con conseguente rischio di aumento delle ALT.
<input type="checkbox"/> Ciclosporina <input type="checkbox"/> Tacrolimus <input type="checkbox"/> Everolimus	Per tutti i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione plasmatica, pertanto la co-somministrazione non è raccomandata. In caso si decidesse comunque di somministrare i farmaci in concomitanza occorre monitorare con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
La somministrazione contemporanea di Paxlovid è possibile, ma solo seguendo specifiche avvertenze	
	
AntiHIV	
<input type="checkbox"/> Efavirenz	L'interazione determina un aumento degli eventi avversi di efavirenz (vertigini, nausea, parestesie) e alterazioni degli enzimi epatici.
<input type="checkbox"/> Maraviroc	L'interazione ↑ la concentrazione di maraviroc.
<input type="checkbox"/> Raltegravir	L'interazione ↓ la concentrazione di raltegravir
<input type="checkbox"/> Zidovudina	L'interazione ↓ la concentrazione di zidovudina del 25%. Non si raccomanda un aggiustamento della dose.
Antiinfettivi	
<input type="checkbox"/> 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.
<input type="checkbox"/> Voriconazolo	La cosomministrazione di voriconazolo dovrebbe essere evitata a meno di situazioni particolari in cui il beneficio/rischio viene giudicato favorevole.
<input type="checkbox"/> 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.



<input type="checkbox"/> Itraconazolo	Per entrambi i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione plasmatica, pertanto devono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Eritromicina	
<input type="checkbox"/> Atovaquone	L'interazione ↓ la concentrazione di atovaquone
<input type="checkbox"/> Bedaquilina	Per il rischio di eventi avversi gravi l'associazione con Paxlovid® dovrebbe essere evitata. Se si valuta che il beneficio supera il rischio, la somministrazione deve essere fatta con cautela e devono essere monitorati l'ECG e le transaminasi.
<input type="checkbox"/> Delamanid	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica del metabolita attivo del 30% e ciò può causare un aumento del QT. Se si valuta che il beneficio supera il rischio la somministrazione deve essere fatta con cautela e deve essere monitorato l'ECG.
<input type="checkbox"/> Claritromicina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica della claritromicina del 30%; ciò non richiede abitualmente una riduzione della dose se non si supera il dosaggio di 1 g nelle 24 ore. La dose va comunque ridotta in presenza di insuff. renale.
Antineoplastici	
<input type="checkbox"/> Abemaciclib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di abemaciclib. La cosomministrazione con Paxlovid® deve essere evitata; se ciò non è possibile occorre fare riferimento all'RCP di abemaciclib per la riduzione del dosaggio e monitorare gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Afatinib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di afatinib in modo variabile in funzione del timing della somministrazione del ritonavir. Devono essere monitorati gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Ceritinib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di ceritinib. Devono essere monitorati gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Dasatinib <input type="checkbox"/> Nilotinib <input type="checkbox"/> Vincristina <input type="checkbox"/> Vinblastina	Per tutti i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione sierica aumentando il rischio di eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Encorafenib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di encorafenib, con aumento del rischio di eventi avversi anche gravi, in particolare di prolungamento dell'intervallo QT. La cosomministrazione con Paxlovid® deve essere evitata, a meno che non si consideri il rapporto beneficio/rischi favorevole. In tal caso occorre un monitoraggio attento degli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Fostamatinib	L'interazione può ↑ l'esposizione al metabolita R406 di fostamatinib, con la comparsa di eventi avversi dose-correlati: epatotossicità, neutropenia, ipertensione e diarrea. In caso di comparsa di eventi avversi occorre ridurre la dose di fostamatinib secondo quanto riportato in RCP.
<input type="checkbox"/> Ibrutinib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di ibrutinib e ciò può aumentare il rischio di comparsa della sindrome da lisi tumorale. La cosomministrazione con Paxlovid® deve essere evitata, a meno che non si consideri il rapporto beneficio/rischi favorevole. In tal caso occorre ridurre la dose di ibrutinib a 140 mg e monitorare attentamente la comparsa di tossicità.
Sedativi	
<input type="checkbox"/> Midazolam (parenterale)	L'interazione potrebbe ↑ la concentrazione di midazolam di 3,4 volte. L'associazione (eventualmente considerando una riduzione del dosaggio) può essere consentita esclusivamente in ambienti adeguati dove è possibile eseguire un corretto monitoraggio e gestione della depressione respiratoria e della sedazione prolungata.

La Tab. 2 (aggiornata al 30.10.2023) elenca le principali interazioni farmacologiche ad oggi descritte per Paxlovid® che possono causare eventi avversi clinicamente rilevanti. Il GdL ha deciso di dividere in due gruppi i farmaci che, associati a Paxlovid®, provocano/possono provocare eventi avversi gravi in base alla possibilità o meno di sospenderli per la durata del trattamento antivirale. La suddivisione nei due gruppi è stata fatta non esclusivamente sulla base dell'entità dell'interazione dimostrata o prevista, ma anche considerando il contesto clinico e organizzativo nel quale avviene attualmente la prescrizione, anche al fine di poter somministrare Paxlovid® il più precocemente possibile.

