Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
Casella postale
8052 Zürich
Svizzera

Telefono +41 43 495 71 11
Fax +41 43 495 72 80

Zurigo, luglio 2022

IMPORTANTE COMUNICAZIONE

Importanti informazioni per la sicurezza di Paxlovid® (compresse rivestite con film di nirmatrelvir [PF-07321332] e compresse rivestite con film di ritonavir):

- **Adeguamento della dose in caso di disfunzione renale**
- **Potenziale di interazione di Paxlovid con altri medicamenti**

Gentili signore, egregi signori,

d'intesa con Swissmedic, Pfizer AG desidera informarla di quanto segue:

Riassunto

- **Adeguamento della dose in caso di disfunzione renale**
  - Paxlovid non deve essere utilizzato nei pazienti **con grave disfunzione renale** [eGFR < 30 ml/min, inclusi i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (*end-stage renal disease* = ESRD) in emodialisi].
  - Nei pazienti con **disfunzione renale moderata** (eGFR ≥ 30 e < 60 ml/min), la dose di Paxlovid deve essere ridotta a 150 mg/100 mg di PF-07321332/ritonavir ogni 12 ore per 5 giorni per evitare una sovraesposizione. Il blister giornaliero contiene due sezioni separate, ciascuna con due compresse di PF-07321332 e una compressa di ritonavir; questa è la dose giornaliera standard per i pazienti con funzionalità renale normale o disfunzione renale lieve. **I pazienti con disfunzione renale moderata devono essere specificamente istruiti ad assumere <u>una sola compressa di PF-07321332 invece di due compresse</u> contemporaneamente a una compressa di ritonavir ogni 12 ore.**

Dosaggio di Paxlovid in relazione alla funzionalità renale:

Funzionalità renale	**Dose di Paxlovid** (le illustrazioni non rispecchiano l'originale)
Funzionalità renale normale (eGFR ≥ 90 ml/min) o disfunzione renale lieve (eGFR ≥ 60 e < 90 ml/min)	**Nessun adeguamento della dose necessario, posologia abituale:** 300 mg di PF-07321332 (due compresse rosa da 150 mg ciascuna) e 100 mg di ritonavir (una compressa bianca da 100 mg) da assumere contemporaneamente ogni 12 ore, per un periodo di 5 giorni
Disfunzione renale moderata (eGFR ≥ 30 e < 60 ml/min)	**Adeguamento della dose necessario, dosaggio ridotto:** 150 mg di PF-07321332 (una compressa rosa da 150 mg) e 100 mg di ritonavir (una compressa bianca da 100 mg) da assumere contemporaneamente ogni 12 ore, per un periodo di 5 giorni
Disfunzione renale grave [eGFR < 30 ml/min, inclusi i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (*end-stage renal disease* = ESRD) in emodialisi]	**Paxlovid non deve essere utilizzato**

- **Potenziale di interazione di Paxlovid con altri medicamenti somministrati in concomitanza**
  - Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) è un inibitore di CYP3A e può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicamenti metabolizzati principalmente da CYP3A.
  - Quando si usano medicamenti che inibiscono o inducono CYP3A, la concentrazione di Paxlovid può rispettivamente aumentare o diminuire.
  - **Le possibili conseguenze di tali interazioni possono essere:**
    - **effetti collaterali con ripercussioni potenzialmente gravi, compresi eventi pericolosi per la vita o fatali, dovuti all'aumento dell'esposizione ai medicamenti somministrati in concomitanza.**
    - **effetti collaterali clinicamente significativi dovuti a un aumento dell'esposizione a Paxlovid.**
    - **perdita dell'effetto di Paxlovid e possibile sviluppo di resistenza virale.**
  - **L'uso di Paxlovid è controindicato in caso di concomitante assunzione di determinati altri medicamenti, a causa delle possibili interazioni.** Attenersi rigorosamente alle informazioni relative ai medicamenti controindicati con Paxlovid (cfr. rubrica «Controindicazioni»).
  - **In caso di uso concomitante di altri medicamenti si rimanda quindi sostanzialmente alle rispettive informazioni professionali per informarsi sulle potenziali interazioni, nonché sui rischi potenziali che ne derivano e gli aggiustamenti posologici (o altre misure) che potrebbero essere necessari.**
  - I pazienti devono essere sottoposti a un monitoraggio dei possibili effetti collaterali associati ai medicamenti utilizzati in concomitanza.

Informazioni di base

Dal 15 giugno 2022, Paxlovid è omologato in Svizzera a tempo determinato per la seguente indicazione:

Trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti che non richiedono ossigenoterapia o ricovero per la COVID-19 e che sono a rischio elevato di decorso grave della COVID-19.

Paxlovid non è destinato a sostituire la vaccinazione anti-COVID-19.

Paxlovid deve essere usato secondo le raccomandazioni ufficiali, tenendo presenti i dati epidemiologici locali sulle varianti circolanti di SARS-CoV-2.

Le confezioni di Paxlovid contengono compresse rivestite con film di PF-07321332 e compresse rivestite con film di ritonavir. Il blister giornaliero (vedi illustrazione a destra) contiene due sezioni separate, ciascuna contenente due compresse di PF-07321332 e una compressa di ritonavir; questa è la dose giornaliera standard. La posologia abituale raccomandata è di 300 mg di PF-07321332 (due compresse da 150 mg ciascuna) e 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg) da assumere contemporaneamente ogni 12 ore, per un periodo di 5 giorni.

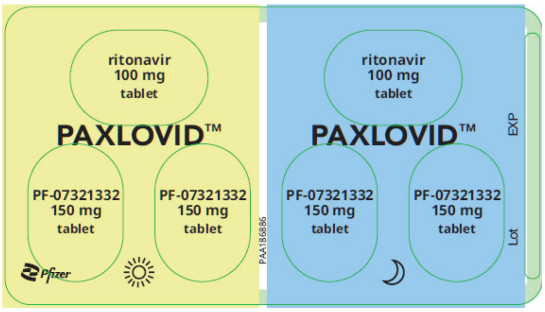

Illustrazione del blister giornaliero. Le dimensioni non corrispondono a quelle reali.

Necessario adeguamento della dose di Paxlovid nei pazienti con disfunzione renale moderata (eGFR ≥ 30 e < 60 ml/min)

Nei pazienti con disfunzione renale moderata (eGFR ≥ 30 e < 60 ml/min), la dose di Paxlovid deve essere ridotta a 150 mg/100 mg di PF-07321332/ritonavir ogni 12 ore per 5 giorni per evitare una sovraesposizione (questo adeguamento della dose non è stato testato clinicamente).

I pazienti con disfunzione renale moderata devono essere specificamente istruiti ad assumere **una sola compressa di PF-07321332 invece di due compresse** contemporaneamente a **una compressa di ritonavir** ogni 12 ore. Questi pazienti devono quindi lasciare una compressa di PF-07321332 nel blister ad ogni assunzione, in modo che alla fine rimangano due compresse di PF-07321332 in ogni blister giornaliero. Le compresse di PF-07321332 rimaste devono essere smaltite correttamente.

Paxlovid non deve essere utilizzato nei pazienti con grave disfunzione renale [eGFR < 30 ml/min, inclusi i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (*end-stage renal disease* = ESRD) in emodialisi].

Interazioni farmacologiche potenzialmente gravi e accertamenti ad esse associati richiesti prima dell'inizio della terapia con Paxlovid

- Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) è un inibitore di CYP3A e può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicamenti metabolizzati principalmente da CYP3A. Ritonavir è un potente inibitore dell'enzima epatico CYP3A4 e un inibitore di CYP2D6 e del trasportatore di medicamenti glicoproteina P (P-gp). Ritonavir ha anche un'elevata affinità per CYP2C9.
- Quando si usano medicamenti che inibiscono o inducono CYP3A, la concentrazione di Paxlovid può rispettivamente aumentare o diminuire.

In ragione delle proprietà di ritonavir, Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) presenta un notevole potenziale di interazione.

Le possibili conseguenze di tali interazioni possono essere:
- effetti collaterali clinicamente significativi, con ripercussioni potenzialmente gravi, pericolose per la vita o fatali, dovuti all'aumento dell'esposizione ai medicamenti somministrati in concomitanza;
- effetti collaterali clinicamente significativi dovuti a un aumento dell'esposizione a Paxlovid;
- perdita dell'effetto terapeutico di Paxlovid e possibile sviluppo di resistenza virale.

In caso di uso concomitante di altri medicamenti si rimanda quindi sostanzialmente alle rispettive informazioni professionali per informarsi sulle loro vie metaboliche e le potenziali interazioni, nonché sui rischi potenziali che ne derivano e gli aggiustamenti posologici (o altre misure) che potrebbero essere necessari.

La possibilità di interazioni con altri medicamenti deve essere presa in considerazione prima, durante e dopo la terapia con Paxlovid. Occorre valutare l'uso concomitante di altri medicamenti durante la terapia con Paxlovid e sottoporre i pazienti a un monitoraggio dei possibili effetti collaterali associati ai medicamenti utilizzati in concomitanza.

Il seguente è un elenco orientativo e non esaustivo dei medicamenti controindicati con Paxlovid:
- Antagonisti degli α_1-adrenorecettori: alfuzosina
- Analgesici: petidina, piroxicam, propoxifene*
- Medicamenti antianginosi: ranolazina
- Antitumorali: neratinib, venetoclax, apalutamide
- Antiaritmici: amiodarone, bepridil*, dronedarone, encainide*, flecainide*, propafenone, chinidina*
- Antibiotici: acido fusidico, rifampicina
- Anticonvulsivanti: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina
- Medicamenti antigottosi: colchicina
- Antistaminici: astemizolo*, terfenadina*
- Antipsicotici/neurolettici: lurasidone, clozapina, pimozide*, quetiapina
- Derivati dell'ergotamina: diidroergotamina*, ergometrina*, ergotamina, metilergometrina
- Medicamenti che influenzano la motilità GI: cisapride*
- Preparati vegetali: erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)
- Principi attivi modificanti i lipidi:
  - Inibitori della HMG-CoA-reduttasi: lovastatina*, simvastatina
  - Inibitori della proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi (MTTP): lomitapide*
- Inibitori della PDE5: avanafil, sildenafil, vardenafil

- Sedativi/ipnotici: clorazepato*, diazepam, estazolam*, flurazepam, midazolam e triazolam utilizzati per via orale

* Non omologato in Svizzera.

Un importante strumento per la verifica delle interazioni (Liverpool COVID-19 Interactions (covid19-druginteractions.org)) è indicato nell'elenco dei criteri della Società Svizzera di Malattie Infettive (Elenco dei criteri SSI).

I pazienti devono essere informati che Paxlovid può interagire con alcuni medicamenti e che l'assunzione di Paxlovid con alcuni medicamenti è controindicata. I pazienti devono essere istruiti a informare il proprio medico o farmacista di tutti i medicamenti su prescrizione e senza prescrizione, le vitamine e i preparati fitoterapeutici assunti in concomitanza.

Per ulteriori informazioni, si rimanda all'informazione professionale dettagliata di Paxlovid su www.swissmedicinfo.ch e alle raccomandazioni ufficiali dell'UFSP alla pagina COVID-19: approvvigionamento di medicamenti importanti (admin.ch) (codice QR), in cui è contenuta, tra l'altro, la versione attuale dell'elenco dei criteri della Società Svizzera di Malattie Infettive (Elenco dei criteri SSI) e informazioni sull'assunzione dei costi (scheda informativa «Nuova malattia Covid-19 (coronavirus): assunzione dei costi dei medicamenti anti-Covid-19 impiegati per il trattamento ambulatoriale»).

Segnalazione di effetti indesiderati del medicamento

Per le segnalazioni di effetti indesiderati del medicamento (EI), Swissmedic raccomanda di servirsi del portale di segnalazione appositamente allestito, Electronic Vigilance System (ElViS). Tutte le informazioni necessarie in merito sono disponibili su www.swissmedic.ch.

Paxlovid è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò consente una rapida identificazione delle nuove conoscenze in materia di sicurezza. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare un nuovo o serio effetto collaterale sospetto.

Informazioni di contatto

Se ha ulteriori domande o se ha bisogno di informazioni più esaurienti, la preghiamo di rivolgersi a Pfizer Medical Information, tel.: +41 43 495 71 11 o medical.information@pfizer.com

Cordiali saluti