



BOLETÍN



DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

AÑO XXX

NÚMERO 2

2022

Autores: Dominguez Urbistondo G*, Borrego Izquierdo Y*,
Casado Casuso S*, Prieto Sánchez R*

SUMARIO

ANTIVIRALES PARA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 PROTOCOLO UTILIZACIÓN PAXLOVID® EN PRIMARIA

Introducción	pág 1
Criterios de priorización	pág 2
Uso de Paxlovid	pág 5
- Indicaciones	pág 5
- Posología	pág 5
- Eficacia	pág 6
- Contraindicaciones	pág 7
- Seguridad	pág 7
- Interacciones	pág 7
- Protocolo dispensación	pág 8
Conclusiones	pág 9

En este boletín se revisan los criterios para administrar las nuevas alternativas terapéuticas antivirales para la infección por SARS-CoV-2, centrándonos en las recomendaciones de uso del nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) y se especifican los aspectos más importantes del mismo.

Se detalla el circuito desde la prescripción a la dispensación, pasando antes por una validación farmacéutica.

También se aportan datos sobre su seguridad, eficacia y prescripción en situaciones especiales. Así como todo lo referente a las interacciones con otros medicamentos, ya que es un fármaco que presenta múltiples interacciones medicamentosas

* Farmacéutica Especialista de Atención Primaria

INTRODUCCIÓN

En estos momentos hay una limitada disponibilidad de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. Esto hace necesario establecer unos criterios de priorización en el acceso precoz a los mismos.

Dentro de las alternativas disponibles se encuentran los antivirales y los anticuerpos monoclonales:

- Antivirales
 - Veklury® (remdesivir)
 - Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir)
 - Lagevrio® (molnupiravir)
- Anticuerpos monoclonales
 - Ronapreve® (casirivimab / imdevimab)
 - Xevudy® (sotrovimab)
 - Evusheld® (cilgavimab / tixagevimab)

La accesibilidad a los tratamientos disponibles se debe priorizar considerando aspectos como la gravedad y/o el riesgo de complicaciones, la respuesta a los tratamientos disponibles y el beneficio esperable.

En el caso de los **anticuerpos monoclonales**, siempre que sea posible, se debe discriminar previamente cuál es la variante que está produciendo la infección. La decisión sobre el uso de anticuerpos monoclonales debe tener en cuenta lo que se conoce sobre las características de los virus los SARS-CoV-2 circulantes y la información disponible sobre los patrones de sensibilidad a los mismos.

Además, han mostrado una mayor eficacia en pacientes con serología negativa. Por tanto, es necesario determinar el estado serológico antes de su prescripción.

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha establecido unos criterios de priorización para el acceso precoz a las nuevas alternativas terapéuticas antivirales, según el tipo de población:

PACIENTE GRAVE O CRÍTICO

Adultos o adolescentes mayores de 12 años con más de 40 kg de peso hospitalizados por COVID-19 **grave o crítico** que presenten **serología negativa** para SARS-CoV-2, o con **bajo nivel de protección** para SARS-CoV-2.

En este contexto, el tratamiento con **anticuerpos monoclonales** se restringe a los pacientes con las condiciones de alto riesgo priorizadas (**ver Anexo I**).

Debido a la gravedad de los pacientes, no es necesario considerar una ventana de inicio del tratamiento. Se seleccionará el anticuerpo monoclonal en función de la disponibilidad, situación epidemiológica local y actividad *in vitro*. Siempre que sea posible, se debe identificar la variante y tener en cuenta los datos más recientes disponibles.

PACIENTE DE ALTO RIESGO Y ENFERMEDAD LEVE-MODERADA

Estos pacientes, siempre y cuando presenten condiciones de alto riesgo (Anexo I) pueden ser candidatos tanto a anticuerpos monoclonales (en pacientes con serología negativa o con bajo nivel de protección) como a antivirales, (sin considerar serología).

Sin embargo, por su eficacia, facilidad de acceso y uso, se considera que la primera opción terapéutica recomendada es **Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir) en pauta de 5 días**. Se debe iniciar tratamiento dentro de los 5 días de evolución. Se resalta la importancia de valorar previamente las interacciones farmacológicas.

En el caso de los pacientes que no sean candidatos a Paxlovid® si se dispone de resultado serológico que muestre que no hay respuesta a la vacunación (serología negativa o nivel de protección bajo) puede considerarse la administración de anticuerpos monoclonales.

En el resto de los casos se puede considerar como alternativa el uso de:

- Veklury® (**remdesivir**) en pauta de 3 días. Se debe iniciar tratamiento dentro de los 7 días de evolución.
- Lagevrio® (**molnupiravir**), en pauta de 5 días. Iniciar tratamiento dentro de los 5 días de evolución.

En el paciente de alto riesgo con enfermedad leve-moderada, tanto los anticuerpos monoclonales como los antivirales se utilizarán de acuerdo a las condiciones de la ficha técnica autorizada.

CONSIDERACIONES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

De entre las nuevas alternativas para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 la opción terapéutica elegible para pacientes menores de 12 años, basado en la evidencia disponible, debería ser **remdesivir**.

ANEXO I: CONDICIONES DE ALTO RIESGO PRIORIZADAS EN ADULTOS

1. Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo, independientemente del estado de vacunación:

- Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o CAR-T, en los dos años tras el trasplante/tratamiento, en tratamiento inmunosupresor o que tengan EICH independientemente del tiempo desde el TPH.
- Receptores de trasplante de órgano sólido (menos de dos años o con tratamiento inmunosupresor para eventos de rechazo).
- Tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal).

- Inmunodeficiencias primarias: combinadas y de células B en las que se haya demostrado ausencia de respuesta vacunal.
- Tratamiento activo con quimioterapia mielotóxica para enfermedades oncológicas o hematológicas. Se excluye el uso de hormonoterapia, inhibidores de checkpoint inmunes u otros tratamientos que no condicionan aumento en el riesgo de infección (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20 no mielotóxicos).
- Pacientes con tratamientos onco-hematológicos no citotóxicos con neutropenia (< 500 neutrófilos/mcL) o linfopenia (< 1000 linfocitos/mcL) en el momento de la infección.
- Infección por VIH con ≤ 200 cel/ml (analítica en los últimos 6 meses).
- Fibrosis quística.
- Síndrome de Down con 40 o más años de edad (nacidos en 1981 o antes).
- Tratamiento inmunosupresor con corticoides orales a altas dosis o durante tiempo prolongado y ciertos inmunomoduladores no biológicos:
 - Tratamiento con corticoides orales a altas dosis de manera continuada (equivalente a ≥ 20 mg/día de prednisona durante 10 o más días consecutivos en los treinta días previos).
 - Tratamiento prolongado con corticoides orales a dosis moderadas (equivalente a ≥ 10 mg/día de prednisona durante más de cuatro semanas consecutivas en los treinta días previos).
 - Altas dosis de corticoides orales (equivalente a > 40 mg/día de prednisona durante más de una semana) por cualquier motivo en los treinta días previos.
 - Tratamiento en los tres meses anteriores con alguno de los siguientes fármacos inmunomoduladores no biológicos: metotrexato (> 20 mg/semana o > 15 mg/m²/sem, oral o subcutáneo), leflunomida, 6-mercaptopurina ($> 1,5$ mg/kg/día) o azatioprina (> 3 mg/kg/día), ciclosporina, micofenolato, tacrolimus (formas orales), sirolimus y everolimus en los tres meses previos.
- Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos: personas que han recibido en los tres meses anteriores (seis meses en caso de anti-CD20) terapia específica con alguno de los fármacos de los siguientes grupos:
 - Anticuerpos monoclonales anti-CD20,
 - Inhibidores de la proliferación de células B,
 - Proteínas de fusión supresoras de linfocitos T,
 - Inhibidores de la interleucina 1 (IL-1),
 - Anticuerpos monoclonales anti-CD52,
 - Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato,
 - Inhibidores de la proteína quinasa,
 - Inhibidores de la familia janus quinasa (JAK).

2. Personas no vacunadas* con > 80 años.

3. Personas no vacunadas* con > 65 años y al menos un factor de riesgo para progresión.**

4. Personas vacunadas (> 6 meses) con > 65 años y al menos un factor de riesgo para progresión.**

*** Personas no vacunadas:**

Se consideran aquellas personas que no han recibido la pauta de vacunación completa (incluidas las dosis de recuerdo) y no han padecido la enfermedad en los 3 últimos meses.

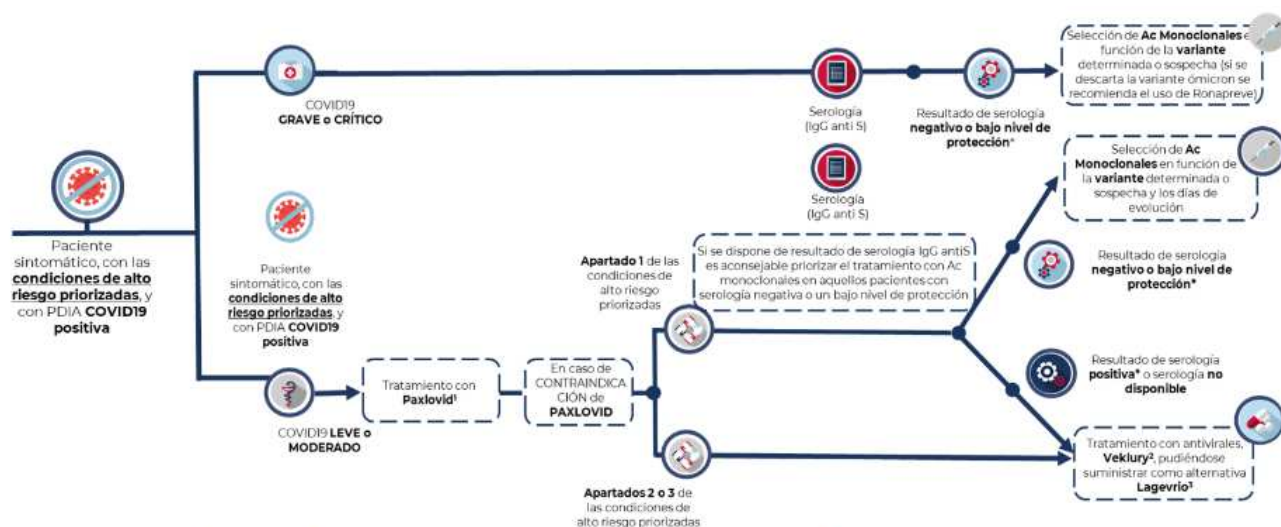
**** Factores de riesgo de progresión:**

- Enfermedad renal crónica: Pacientes con tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml/min.
- Enfermedad hepática crónica: pacientes con una clasificación en la escala de Child-Pugh para gravedad de la enfermedad hepática de clase B o C (enfermedad hepática descompensada).
- Enfermedad neurológica crónica (Esclerosis múltiple, ELA, miastenia gravis o enfermedad de Huntington).
- Enfermedades cardiovasculares, definidas como antecedentes de cualquiera de los siguientes: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca, angina de pecho con nitroglicerina prescrita, injertos de revascularización coronaria, intervención coronaria percutánea, endarterectomía carotídea y derivación aórtica.
- Enfermedad pulmonar crónica (EPOC de alto riesgo (FEV1 postbroncodilatación < 50% o disnea (mMRC) de 2-4 o 2 o más exacerbaciones en el último año o 1 ingreso); asma con requerimiento de tratamiento diario).
- Diabetes con afectación de órgano diana.
- Obesidad (IMC ≥ 35).
- Bajo peso (IMC < 18).

ANEXO II: CONDICIONES DE ALTO RIESGO PRIORIZADAS EN NIÑOS (HASTA 18 AÑOS)

- Receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o CAR-T, en los dos años tras el trasplante/tratamiento, en tratamiento inmunosupresor o que tengan EICH independientemente del tiempo desde el TPH.
- Inmunodeficiencias primarias: combinadas y de células B en las que se haya demostrado ausencia de respuesta vacunal.
- Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos: Personas que han recibido en los tres meses anteriores (seis meses en caso de rituximab): fármacos anti CD20 o belimumab. Considerar en caso que el paciente haya estado en tratamiento con corticoides prolongados a dosis altas (> 2 mg/kg/día 14 días o más, > 1 mg/Kg/día 28 días o más, > 20 mg/día en niños de más de 10 kg de peso 14 días o más).
- Pacientes que reciben quimioterapia de alta intensidad para tratamiento de leucemia, y aquellos con recuentos muy bajos de linfocitos (<100 cells/μL),
- Patología crónica compleja con dependencia tecnológica respiratoria.
- Receptores de trasplante de órgano sólido (menos de dos años) Solo si altamente inmunodeprimidos (eventos de rechazo, inducción) o comorbilidad (obesidad, no vacunados).
- Fibrosis quística (solo si afectación pulmonar grave).
- Considerar en adolescentes obesos IMC > 35 sin vacunar.

ANEXO III: DIAGRAMA DE LOS CRITERIOS PARA VALORAR AL ADMINISTRACIÓN DE LAS NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS ANTIVIRALES



1. **Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir)**: Se debe iniciar tratamiento dentro de los 5 días de evolución.

2. **Veklury (remdesivir)**: Se debe iniciar tratamiento dentro de los 7 días de evolución.

3. **Lagevrio (molnupiravir)**: Se debe iniciar tratamiento dentro de los 5 días de evolución.

*-<260 BAU/mL: Este punto de corte se ha establecido con la intención de facilitar el acceso a personas con un bajo nivel de protección. En cualquier caso, debe considerarse la gran variabilidad de los test comerciales en función de la marca y la diana utilizada y que los resultados de un laboratorio no son necesariamente extrapolables de uno a otro. Además de valorar la cuantificación de los títulos de anticuerpos frente a la proteína S, se debe tener en cuenta el grado de inmunosupresión del paciente. Es decir, la interpretación del resultado de la serología tendrá que llevarse a cabo junto con las características del paciente en cuanto a su grado de inmunosupresión y el riesgo individual de infección y en caso de ser el resultado mayor de 260 BAU/mL debe valorarse de manera individualizada.

USO DE PAXLOVID®

Se debe iniciar tratamiento **dentro de los 5 primeros días** desde el comienzo de los síntomas.

INDICACIONES

Nirmatrelvir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro), también conocida como proteasa 3C-like (3CLpro) o proteasa nsp5. Esta inhibición hace que la proteína sea incapaz de procesar precursores poliproteicos, lo que impide la replicación viral.

Ritonavir inhibe el metabolismo de nirmatrelvir mediado por el CYP3A, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir.

Nirmatrelvir/ritonavir está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en **adultos** que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un **riesgo alto de progresar a COVID-19 grave** (ver anexo I).

POSOLOGÍA

La presentación disponible (Paxlovid®) contiene los dos principios activos en comprimidos diferentes, el nirmatrelvir de color rosa y ritonavir de color blanco.

En cada toma se deben tomar **3 comprimidos**:

- 2 comprimidos, de color rosa, con 150 mg de nirmatrelvir cada uno.
- 1 comprimido, de color blanco con 100 mg ritonavir

Se deben tomar por vía oral **2 veces al día** (por la mañana y por la noche) **durante 5 días**. En cada dosis, hay que tomar los 3 comprimidos al mismo tiempo.

No se pueden masticar, ni triturar y se pueden tomar tanto con alimentos como sin ellos ya que no afecta a su Biodisponibilidad.

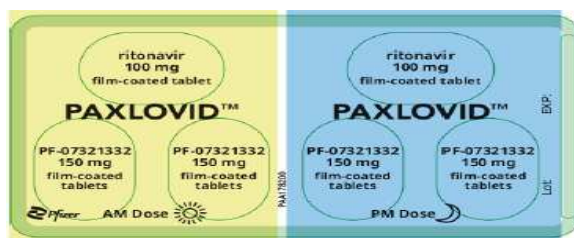


Figura 1. Imagen blíster Paxlovid®.

Si el paciente **olvida una dosis** y está dentro de las 8 horas posteriores a la hora en que lo toma normalmente, debe tomarla lo antes posible y reanudar la pauta posológica normal. Si han pasado más de 8 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada habitual. El paciente no debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

- **Insuficiencia renal:** requiere ajuste según tasa de filtrado glomerular (TFG) (ver figura 1).

TFG	RECOMENDACIONES
> 60 ml/min	No requiere ajuste de dosis
30-60 ml/min	150 mg nirmatrelvir (mitad de dosis) /100 mg ritonavir cada 12 horas, 5 días
< 30 ml/min	Contraindicado

Figura 2. Ajuste de dosis en función del TFG.

- **Insuficiencia hepática:** no es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). **No debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).**
- No existen datos de utilización en mujeres **embarazadas, lactantes ni en la población pediátrica.**

EFICACIA

ENSAYO CLÍNICO EPIC-HR

La eficacia de Paxlovid® se ha evaluado en el ensayo clínico EPIC-HR (Evaluación de la Inhibición de la Proteasa para el COVID-19 en pacientes de Alto Riesgo, por sus siglas en inglés).

Diseño: es un estudio en fase II/III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Criterios de inclusión:

- Sintomáticos, con menos de 5 días de evolución.
- No vacunados
- Sin infección previa de covid-19
- No hospitalización
- Con criterios de progresión a enfermedad severa

Tratamiento: se compara el uso de Nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg vs placebo oral cada 12 horas durante 5 días. Participaron 1.039 pacientes en el grupo del medicamento y 1.046 en el grupo de placebo.

Variables de eficacia: hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa durante los 28 días de seguimiento.

Resultados: el 98% de los participantes tuvo la variante Delta. El análisis preliminar mostró una reducción relativa del 89 % en el riesgo de hospitalización o muerte por cualquier causa relacionada con la COVID-19 en comparación con el placebo en pacientes tratados dentro de los tres días posteriores al inicio de los síntomas (variable principal).

Se observaron reducciones similares en la hospitalización o muerte relacionadas con COVID-19 en el análisis final en pacientes tratados dentro de los cinco días posteriores al inicio de los síntomas.

El 0,8 % de los pacientes que recibieron Paxlovid® fueron hospitalizados hasta el día 28 después de la aleatorización (8/1.039 hospitalizados, sin muertes), en comparación con el 6,3 % de los pacientes que recibieron un placebo (66/1.046 hospitalizados con 12 muertes posteriores). Esto hace que sea **necesario tratar a 18 personas en sus primeros 5 días de síntomas para evitar 1 ingreso hospitalario.**

A pesar de excluir en el ensayo tanto a pacientes vacunados como a pacientes que habían pasado la enfermedad, aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos (1.068/2.085) tenía serología positiva para el SARS-CoV2 y la eficacia en estos pacientes fue unas 10 veces menor que en aquellos con serología negativa (eficacia

absoluta del 1,34% y del 10,25% respectivamente).

En pacientes seronegativos, el 1,4% de los pacientes que recibieron Paxlovid® fueron hospitalizados (7/487) en comparación con el 11,5% de los que recibieron el placebo (58/505) y en pacientes seropositivos, el 0,2% de los pacientes que recibieron Paxlovid® fueron hospitalizados (1/540) en comparación con el 1,5% de los que recibieron el placebo (8/528). En el caso de **pacientes seronegativos sería necesario tratar a 10 pacientes para evitar un ingreso hospitalario**, mientras que, en pacientes seropositivos, sería necesario tratar a 75 pacientes para evitar un ingreso.

Serología	Paxlovid®	Placebo	Diferencia absoluta
Negativo	7/487 (1,43%)	58/505 (11,48%)	10,05%
Positivo	1/540 (0,18%)	8/528 (1,51%)	1.33%
Total	8/1039 (0,8%)	66/1046 (6,3%)	5.6%

Figura 3. Resultados del ensayo clínico.

CONTRAINDICACIONES

- Menores de 18 años.
- Embarazada o que planea un embarazo.
- Periodo de lactancia.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)
- TFG <30 ml/min.
- Enfermedad renal crónica terminal que precisa hemodiálisis.
- Problemas de deglución.
- Intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa.
- Medicamentos contraindicados con nirmatrelvir/ritonavir.
- Interacciones con medicamentos, plantas medicinales, medicamentos sin receta médica o drogas de abuso.

SEGURIDAD

Al ser un medicamento nuevo está sometido a especial vigilancia, por lo que se debe notificar cualquier sospecha de reacción adversa al Centro de Farmacovigilancia autonómico. Las reacciones adversas más comunes notificadas durante el tratamiento en el ensayo

clínico fueron **cefalea, disgeusia, diarrea y vómitos**.

INTERACCIONES

Es un fármaco que produce múltiples interacciones farmacológicas, por lo que está contraindicado administrarlo con fármacos inductores potentes del CYP3A y con medicamentos cuyo aclaramiento dependa del CYP3A y cuyas concentraciones elevadas se asocien con reacciones graves. Se deben considerar interacciones potentes antes y durante el tratamiento.

Por este motivo el Ministerio ha establecido que las interacciones deben ser validadas por un farmacéutico previo a su dispensación.

La ficha técnica contiene un listado exhaustivo con las interacciones más relevantes, que deben consultarse en el momento de la prescripción.

Destacamos, **por estar contraindicado** su uso, la interacción de nirmatrelvir/ritonavir con los siguientes medicamentos:

- Antagonista del receptor adrenérgico Alpha1: alfuzosina.
- Analgésicos: petidina, piroxicam, propoxifeno.
- Anti anginoso: ranolazina.
- Antineoplásicos: neratinib, venetoclax.
- Antiarrítmicos: amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina.
- Antibióticos: ácido fusídico, rifampicina.
- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina.
- Medicamentos para la gota: colchicina.
- Antihistamínicos: astemizol, terfenadina.
- Antipsicóticos/neurolépticos: lurasidona, pimozida, clozapina, quetiapina.
- Derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina.
- Agentes para la motilidad gastrointestinal: cisaprida.
- Fitoterapia: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Agentes modificadores de lípidos: Inhibidores de la HMG-Co-A reductasa: lovastatina, simvastatina e Inhibidor de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos: lomitapida.
- Inhibidores de la PDE5: avanafil, sildenafil, vardenafil.

- Sedantes/somníferos: clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral y triazolam.

Si en algún momento es necesario suspender o ajustar dosis de algún medicamento a causa de las interacciones, este podrá reintroducirse o reajustar dosis pasados 3 días desde la última dosis de nirmatrelvir/ritonavir.

PROTOCOLO EN AP DE DISPENSACIÓN CONTROLADA DESDE OFICINA FARMACIA

Paxlovid® se debe administrar lo antes posible tras el diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. Su utilización sigue los criterios recogidos en el documento de la AEMPS: “Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2”.

Además, en el caso de Paxlovid®, debido al perfil de interacciones y advertencias especiales de uso, se requiere una **validación farmacéutica** previa a su dispensación.

Con objeto de reforzar la garantía de distribución controlada de Paxlovid® indicada por las Autoridades Sanitarias, y a la vez facilitar el acceso de los pacientes en el nivel asistencial de AP, en Cantabria está implementado el procedimiento especial de dispensación controlada a través de la **oficina de farmacia comunitaria**.

Este procedimiento se mantendrá mientras siga en vigor la situación regulatoria especial del medicamento y se suma al procedimiento de acceso en los hospitales ya existente.

Pacientes pertenecientes al Servicio Cántabro de Salud y Mutualistas de MUFACE/MUGEGU e ISFAS de adscripción pública:

- Cumplimentación del formulario de prescripción por el médico de AP (MAP).
- Validación por el Servicio de Farmacia de AP.
- Prescripción y dispensación a través del sistema de Receta Electrónica de Cantabria.

A continuación, se detallan los pasos a llevar a cabo en el protocolo:

1. Cuando un MAP solicite el medicamento, debe prescribirlo en **receta electrónica** y cumplimentar el **Formulario de prescripción de Paxlovid®** remitiéndolo al Servicio de Farmacia de AP (contacto: farmaciacovid.gap@scsalud.es). Este formulario autorrellenable está disponible en la intranet de AP (**Anexo IV**).
2. El **Servicio de Farmacia de AP** valora el formulario e indica al facultativo, respondiendo a su mismo correo, la conformidad/ no conformidad con la prescripción. También se hacen recomendaciones sobre suspensión de fármacos contraindicados, reducción de dosis o vigilancia de efectos secundarios de ciertos fármacos. Y se anotan todas las recomendaciones en la historia clínica de AP del paciente.
3. En caso favorable el Servicio de Farmacia de Atención Primaria contacta con el **paciente o familiar para conocer la oficina de farmacia** en que recogerá la medicación y la persona encargada de ir. Se le indicará al paciente que contacte con la oficina de farmacia en un plazo máximo de 24 horas. En esa llamada telefónica el farmacéutico de primaria debe explicar:
 - Cómo tomar la medicación
 - Cambios de tratamiento o reducciones de dosis pactadas con el MAP
 - Resolución de cualquier consulta que puedan tener
 - Que dispone de un teléfono de guardia para cualquier duda que surja
4. El Servicio de Farmacia de AP comunica por correo electrónico, al centro distribuidor correspondiente a la Oficina de Farmacia, con copia a ésta, la autorización a la liberación de un envase para ese paciente. Se dispensará un envase por paciente. En el correo indicará los siguientes datos:
 - Identificación de la oficina de farmacia (Titular y Número).
 - DNI del paciente (o en su defecto, DNI de la persona que recogerá el medicamento).
 - Especialidad a dispensar (CN 732632 PAXLOVID®).
5. Una vez recibido el envase en la oficina de farmacia, se custodia hasta que el/la paciente o persona que haya indicado previamente, acuda a recogerlo.

6. La **dispensación** se realiza de la manera habitual en Receta Electrónica sin coste para el paciente. La oficina de farmacia hace entrega al familiar/paciente de:
- 1 caja de tratamiento
 - Hoja información elaborada para el paciente sobre Paxlovid® (**Anexo V**)

Por parte de la Consejería de Sanidad (Servicio de Gestión Farmacéutica), se lleva a cabo un seguimiento diario de las dispensaciones electrónicas y los envases liberados. Los datos se incorporan al Registro autonómico de pacientes con terapia antiviral/ anticuerpo monoclonal para covid-19. Y también al sistema de información del Ministerio de Sanidad.

CONCLUSIONES

- **Nirmatrelvir/ritonavir:** es un nuevo tratamiento para el covid-19 que está disponible en Atención Primaria para pacientes adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a covid-19 grave. Debe iniciarse en los 5 primeros días tras el inicio de síntomas o comienzo del episodio. Se administran 2 comprimidos de nirmatrelvir y 1 comprimido de ritonavir cada 12 horas durante 5 días.
- **Pacientes candidatos a Paxlovid®:** personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo, independientemente del estado de vacunación. Personas mayores de 80 años no vacunadas y personas vacunadas mayores de 65 años (independientemente del estado de vacunación) y con al menos un factor de riesgo para progresión a enfermedad grave.
- **Seguridad e interacciones:** dado su perfil de interacciones y condiciones de uso requiere validación por parte de un farmacéutico previo a su dispensación. Puede ser necesario suspender, modificar la dosis o vigilar los efectos secundarios al instaurar este tratamiento (durante 8 días). En ese caso, podrá reintroducirse o reajustar la dosis pasados 3 días desde la última dosis administrada. Al ser un medicamento nuevo está sometido a especial vigilancia y se debe

notificar cualquier sospecha de reacción adversa al Centro de Farmacovigilancia.

- **Protocolo de prescripción:** el MAP debe prescribirlo en receta electrónica y enviar al correo de farmaciacovid.gap@scsalud.es el formulario de prescripción de Paxlovid® cumplimentado.
- **Protocolo de validación:** el Servicio de Farmacia de AP valora cada caso individualizado, comprobando si cumple las indicaciones del protocolo y revisando las posibles interacciones farmacológicas. Se le trasladará al MAP y al paciente la información sobre las pautas de suspensión de fármacos contraindicados o modificación de dosis.
- **Protocolo de dispensación:** el paciente o familiar designado recogerá el tratamiento en la oficina de farmacia que elija el paciente.

SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

GERENCIA DE ATENCIÓN PRIMARIA

Calle Vargas 57 (5ª, 7ª y 8ª planta)
39010 Santander Teléfono: 942 20 27 93

ISSN: 1576-8295

Dep Legal: SA 165-2000

<http://www.scsalud.es/web/scs/farmacia>

BIBLIOGRAFÍA

1. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS CoV-2. AEMPS. Última consulta: 23-12-2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/>
2. Ficha técnica Paxlovid. Agencia española del medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221625001/FT_1221625001.html
3. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W et al. Oral nirmatrelvir for non-hospitalized high-risk adults with covid-19. Engl J Med 2022 DOI: 10.1056/NEJMoA2118542
4. Ficha Paxlovid: PF-07321332 nirmatrelvir + ritonavir. Bitn Servicio Navarro de Salud. 21/02/2022. Disponible en: <http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/6EAA15A8-75D9-4C43-B218-98D590FC247D/478104/FichaPaxlovid1.pdf>
5. Hoja de evaluación de medicamentos: nirmatrelvir/ritonavir. N°1/2022. SCS.
6. JAMA Network Open. 2022;5(7):e2220184. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.20184
7. Interactions checker University of Liverpool <https://covid19-druginteractions.org>.

ANEXO IV: FORMULARIO DE PRESCRIPCIÓN DE PAXLOVID®



FORMULARIO DE PRESCRIPCIÓN - PAXLOVID® (nirmatrelvir / ritonavir)

Consideraciones generales

En estos momentos hay una **limitada disponibilidad** de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. Esto hace necesario establecer unos criterios de priorización en el acceso precoz a los mismos.

La accesibilidad a los tratamientos disponibles se ha priorizado considerando aspectos como la **gravedad y/o el riesgo de complicaciones, la respuesta a los tratamientos disponibles y el beneficio esperable**.

En el caso de Paxlovid, debido al perfil de interacciones y advertencias especiales de uso, se requiere una **validación farmacéutica previa a su dispensación**.

Datos del paciente

Nombre y apellidos:

DNI:

CIP SNS / CIPA:

Fecha de nacimiento:

Género:

Domicilio:

Teléfono de contacto:

Datos del prescriptor

Fecha/hora de solicitud:

Nombre y apellidos:

CIAS y Nº colegiado:

Centro sanitario de petición:

Teléfono de contacto:

Código de solicitud:

(cumplimentar posteriormente por Gestión Farmacéutica)

CRITERIOS DE PRIORIZACION DE LA AEMPS

1. El paciente cumple TODAS estas características (marcar):

- ☐ Adulto (edad mayor o igual de 18 años)
- ☐ SARS-CoV-2 positivo
- ☐ Enfermedad por COVID-19 leve-moderada que no requiere aporte de oxígeno suplementario
- ☐ Menos de 5 días de evolución

2. Indicar los días desde el inicio de síntomas:

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

3. Indicar el ámbito de procedencia:

- ☐ Hospital ☐ Domicilio
- ☐ Centro de salud ☐ Residencia

4. Comunicar las condiciones de alto riesgo que presenta el paciente:

- ☐ Personas no vacunadas* con > 80 años.
- ☐ Personas no vacunadas* con >65 años y al menos 1 factor de riesgo para progresión **
- ☐ Personas vacunadas (> 6 meses) con > 65 años y al menos un factor de riesgo para progresión**

(**) Se consideran factores de riesgo de progresión:

- ☐ Enfermedad hepática crónica: pacientes con una clasificación en la escala de Child-Pugh para gravedad de la enfermedad hepática de clase B o C (enfermedad hepática descompensada).
- ☐ Enfermedad renal crónica: tasa de filtración glomerular < 60 ml/min.
- ☐ Enfermedad neurológica crónica (esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis o enfermedad Huntington).
- ☐ Enfermedades cardiovasculares, definidas como antecedentes de cualquiera de los siguientes: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca, angina de pecho con nitroglicerina prescrita, injertos de revascularización coronaria, intervención coronaria percutánea, endarterectomía carotídea y derivación aórtica.
- ☐ Enfermedad pulmonar crónica (EPOC de alto riesgo (FEV1 postbroncodilatación <50% o disnea (mMRC) de 2-4 o 2 o más exacerbaciones en el último año o 1 ingreso); asma con requerimiento de tratamiento diario).
- ☐ Diabetes con afectación de órgano diana.
- ☐ Obesidad (IMC≥35).
- ☐ Bajo peso (IMC<18,5).

(*) Se consideran personas no vacunadas las personas que no han recibido la pauta de vacunación completa (incluidas las dosis de recuerdo) y no han padecido la enfermedad en los últimos 3 meses.

☐ **Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo**, independientemente del estado de vacunación:**

- ☐ Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o CAR-T, en los dos años tras el trasplante/tratamiento, en tratamiento inmunosupresor o que tengan EICH independientemente del tiempo desde el TPH.
- ☐ Receptores de trasplante de órgano sólido (menos de dos años o con tratamiento inmunosupresor para eventos de rechazo).
- ☐ Inmunodeficiencias primarias: combinadas y de células B en las que se haya demostrado ausencia de respuesta vacunal.
- ☐ Tratamiento activo con quimioterapia mielotóxica para enfermedades oncológicas o hematológicas. Se excluye el uso de hormonoterapia, inhibidores de checkpoint inmunes, u otros tratamientos que no condicionan aumento en el riesgo de infección (por ejemplo, anticuerpos monoclonales antidiana no mielotóxicos)
- ☐ Pacientes con tratamientos onco-hematológicos no citotóxicos con neutropenia (<500 neutrófilos/mcL) o linfopenia (<1000 linfocitos/mcL) en el momento de la infección.
- ☐ Infección por VIH ≤ 200 cel/ml (analítica en los últimos 6 meses).
- ☐ Fibrosis quística.
- ☐ Síndrome de Down y edad ≥ 40 años (nacidos en 1981 o antes).
- ☐ Tratamiento inmunosupresor – Corticoides orales a altas dosis o durante tiempo prolongado y ciertos inmunomoduladores no biológicos:
 - ☐ Tratamiento con corticoides orales a altas dosis de manera continuada (equivalente a ≥ 20 mg/día de prednisona durante 10 o más días consecutivos en los 30 días previos).
 - ☐ Tratamiento prolongado con corticoides orales a dosis moderadas (equivalente a 10 mg/día de prednisona durante más de cuatro semanas consecutivas en los 30 días previos).
 - ☐ Altas dosis de corticoides orales (equivalente a >40 mg/día de prednisona durante más una semana) por cualquier motivo en los 30 días previos.
 - ☐ Tratamiento en los 3 meses anteriores con fármacos inmunomoduladores no biológicos, como metotrexato (>20 mg/semanas o >15 mg/m²/semana, oral o subcutáneo), leflunomida, 6 mercaptopurina (>1.5 mg/kg/día) o azatioprina (>3 mg/kg/día), ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, everolimus y sirolimus en los 3 meses previos.
- ☐ Tratamiento inmunosupresor con Inmunomoduladores biológicos: personas que han recibido en los 3 meses anteriores (6 meses en caso de anti CD20) terapia específica con alguno de los fármacos de los siguientes grupos:
 - ☐ Anticuerpos monoclonales anti CD20.
 - ☐ Inhibidores de la proliferación de células B
 - ☐ Proteínas de fusión supresoras de linfocitos T
 - ☐ Inhibidores de la interleukina 1 (IL-1)
 - ☐ Anticuerpos monoclonales anti-CD52
 - ☐ Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato
 - ☐ Inhibidores de la proteinquinasa
 - ☐ Inhibidores de la familia janus quinasa (JAK)



(**) Excluidos, por estar contraindicados con Paxlovid®, la condición de alto riesgo "Tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal)"

5. Valorar la ausencia de contraindicaciones, posibles precauciones o necesidad de ajuste de dosis en el paciente.

Solo prescribir si se cumplimenta NO en todos los campos:

Es menor de 18 años	☐ Sí	☐ No
Está embarazada o planea embarazo:	☐ Sí	☐ No
Se encuentra en periodo de lactancia:	☐ Sí	☐ No
Presenta FGe<30 ml/min:	☐ Sí	☐ No
Presenta enfermedad renal crónica terminal que precisa hemodiálisis:	☐ Sí	☐ No
Refiere problemas de deglución:	☐ Sí	☐ No
Refiere intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa	☐ Sí	☐ No
o problemas de absorción de glucosa o galactosa:	☐ Sí	☐ No
Recibe medicamentos contraindicados con Paxlovid®:	☐ Sí	☐ No
Presenta interacciones con medicamentos, plantas medicinales, medicamentos sin receta médica o drogas de abuso:	☐ Sí	☐ No
<i>(en caso necesario suspender y/o sustituir el medicamento contraindicado durante 8 días)</i>		

Validación del farmacéutico/a

Fecha/hora de validación:

Nombre y apellidos:

Servicio de farmacia hospitalario/ de atención primaria:

Teléfono de contacto:

Observaciones:

Dispensación del medicamento

Fecha/hora de la dispensación:

En el caso de los Hospitales de Sierrallana y Laredo en horario no cubierto por los servicios de farmacia y en los Centros sanitarios de Atención Primaria en horario no cubierto por el servicio de farmacia: cuando la dispensación al paciente no esté dentro del periodo ventana de dispensación de 5 días tras el inicio de los síntomas, la prescripción, validación y dispensación se realizará en el Hospital de Valdecilla (a través de prescripción del [Servicio de Medicina Interna – facultativo de guardia: 64708 ó 64711](#)).

Este formulario se irá actualizando a medida que se disponga de nuevas evidencias científicas, según la evolución de la pandemia y la disponibilidad de existencias del medicamento.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que consulten la ficha técnica.

ANEXO V: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PAXLOVID®



CONTENIDO DEL ENVASE

El envase contiene dos fármacos: Nirmatrelvir (PF-07321332) (comprimido rosa) y ritonavir (comprimido blanco).

En cada envase hay 5 blíster. Cada blíster contiene la medicación para 1 día de tratamiento (6 comprimidos), con las dosis de la mañana y la noche (ver imagen blíster).

Anverso blíster



Reverso blíster



¿COMO SE TOMA?

- Se debe tomar cada 12 h (2 comprimidos rosas y uno blanco).
- Por la mañana tomar los 3 comprimidos de la parte amarilla del blíster. Por la noche los 3 comprimidos de la parte azul.

Para cada dosis, tome los 3 comprimidos al mismo tiempo.

AMARILLO (símbolo sol):
Dosis **MAÑANA**: 3 comprimidos

- 1 de ritonavir
- 2 de PF-07321332 (nirmatrelvir)

En **I. Renal**: 2 comprimidos

- 1 de ritonavir
- 1 PF-07321332 (nirmatrelvir)



AZUL (símbolo luna):
Dosis **NOCHE**: 3 comprimidos

- 1 de ritonavir
- 2 de PF-07321332 (nirmatrelvir)

En **I. Renal**: 2 comprimidos

- 1 de ritonavir
- 1 PF-07321332 (nirmatrelvir)

IMPORTANTE: Si tiene problemas renales y su médico se lo indica, debe tomar **2 comprimidos** cada 12 horas: **1 comprimido rosa de nirmatrelvir + 1 comprimido blanco de ritonavir**

Trague los comprimidos enteros. No mastique, rompa, ni triture los comprimidos. Paxlovid se puede tomar con y sin alimentos

¿QUE HACER SI SE OLVIDA TOMAR UNA DOSIS?

Si olvidó tomar Paxlovid:

- Y han pasado menos de 8 horas desde la hora habitual a la que toma la medicación: **TOMELA EN CUANTO SE ACUERDE** y posteriormente siga con la pauta habitual.
- Si han pasado más de 8 horas, omita la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada

farmaciacovid@gap.scsalud.es

Centro logístico vacunación COVID
Teléfono.: 608.00.64.57