ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat de culoare roz conține nirmatrelvir 150 mg.
Fiecare comprimat filmat de culoare albă conține ritonavir 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat roz de nirmatrelvir conține lactoză 176 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Nirmatrelvir

Comprimat filmat (comprimat).
Comprimat oval, de culoare roz, cu o dimensiune de aproximativ 17,6 mm pe lungime și 8,6 mm pe lățime inscripționat cu „PFE” pe o parte și cu „3CL” pe cealaltă parte.

Ritonavir

Comprimat filmat (comprimat).
Comprimate de culoare albă până la alb-gălbui, în formă de capsulă, cu o dimensiune de aproximativ 17,1 mm pe lungime și 9,1 mm pe lățime, inscripționate cu „H” pe o parte și cu „R9” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Paxlovid este indicat pentru tratamentul bolii cauzate de coronavirusul 2019 (COVID-19), la adulții care nu necesită administrarea suplimentară de oxigen și care prezintă risc crescut de evoluție spre o formă severă de COVID-19 (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 300 mg nirmatrelvir (două comprimate de 150 mg) cu 100 mg ritonavir (un comprimat de 100 mg) toate administrate împreună pe cale orală la fiecare 12 ore timp de 5 zile. Paxlovid trebuie administrat cât mai curând posibil după ce s-a stabilit diagnosticul de COVID-19 și în interval de 5 zile de la debutul simptomatologiei. Se recomandă terminarea ciclului de tratament de 5 zile, chiar dacă pacientul necesită spitalizare din cauza bolii COVID-19 severe sau critice după începerea tratamentului cu acest medicament.

Dacă pacientul omite o doză trebuie să o administreze cât mai curând posibil în interval de 8 ore care urmează momentului în care doza este administrată uzual, și să reia schema normală de administrare . Dacă pacientul omite o doză pentru mai mult de 8 ore, nu trebuie să mai administreze doza omisă și în schimb trebuie să își administreze doza următoare la ora programată. Pacientul nu trebuie să își administreze o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală
Nu este nevoie de ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară [rata filtrării glomerulare estimate (RFGe) ≥ 60 până la < 90 ml/min]. La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFGe ≥ 30 până la < 60 ml/min) sau cu insuficiență renală severă [RFGe < 30 ml/min, inclusiv pacienți cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sub hemodializă], doza trebuie redusă după cum este prezentat în Tabelul 1, pentru a evita supraexpunerea. Tratamentul trebuie administrat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi timp de 5 zile. În zilele în care pacienții cu insuficiență renală severă fac hemodializă, doza trebuie administrată după hemodializă (vezi pct. 5.2).

Tabelul 1: Doza recomandată și regimul pentru pacienții cu insuficiență renală

Funcția renală	**Zile de tratament**	**Doza și frecvența dozei**
Insuficiență renală moderată (RFGe ≥ 30 până la < 60 ml/min)	Zilele 1 – 5	150 mg nirmatrelvir (un comprimat de 150 mg) cu 100 mg ritonavir (un comprimat de 100 mg) **la fiecare 12 ore**
Insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min), inclusiv cei care au nevoie de hemodializă	Ziua 1	300 mg nirmatrelvir (două comprimate de 150 mg) cu 100 mg ritonavir (un comprimat de 100 mg) **o dată**
	Zilele 2 – 5	150 mg nirmatrelvir (un comprimat de 150 mg) cu 100 mg ritonavir (un comprimat de 100 mg) **o dată pe zi**

Abreviere: RFGe=rata filtrării glomerulare estimate.

Atenționare specială pentru pacienții cu insuficiență renală MODERATĂ
Blisterul zilnic conține două părți separate, fiecare conținând două comprimate de nirmatrelvir și un comprimat de ritonavir, care corespund administrării zilnice în doza standard.
De aceea, pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie să fie atenționați în legătură cu faptul că numai un comprimat de nirmatrelvir trebuie administrat împreună cu comprimatul de ritonavir la fiecare 12 ore.

Atenționare specială pentru pacienții cu insuficiență renală SEVERĂ
Există un blister zilnic specific pentru pacienții insuficiență renală severă care conține două comprimate de nirmatrelvir și un comprimat de ritonavir, pentru o administrare în Ziua 1, și un comprimat de nirmatrelvir și un comprimat de ritonavir pentru administrare o dată pe zi în Zilele de la 2 la 5.

Insuficiență hepatică
Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasificare Child-Pugh clasa A) sau moderată (Clasificare Child-Pugh clasa B). Paxlovid nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasificare Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Tratament concomitent cu schemă terapeutică care conține ritonavir sau cobicistat
Nu este necesară ajustarea dozei.

Pacienții diagnosticați cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau cu virusul hepatitei C (VHC) și cărora li se administrează tratament cu ritonavir sau cobicistat trebuie să își continue tratamentul așa cum este indicat.

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea Paxlovid nu au fost stabilite la pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală.

Nirmatrelvir trebuie administrat în asociere cu ritonavir. Eșecul de a administra corect nirmatrelvir concomitent cu ritonavir va determina concentrații plasmatice ale acestei substanțe active care vor fi insuficiente pentru a atinge efectul terapeutic dorit.

Acest medicament poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, rupte sau zdrobite, deoarece nu există date disponibile până în prezent

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Medicamentele enumerate mai jos sunt prezentate cu titlu orientativ și nu trebuie considerate o listă completă a tuturor medicamentelor posibile contraindicate cu Paxlovid.

Medicamente al căror clearance depinde foarte mult de CYP3A și pentru care concentrațiile plasmatice crescute sunt asociate cu reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol.

- Antagonist al adrenoreceptorului α_1: alfuzosin
- Antianginoase: ranolazină
- Antiaritmice: dronedaronă, propafenonă, chinidină
- Antineoplazice: neratinib, venetoclax
- Medicamente antigutoase: colchicină
- Antihistaminice: terfenadină
- Antipsihotice/neuroleptice: lurasidonă, pimozidă, quetiapină
- Medicamente pentru hipertrofia benignă de prostată: silodosin
- Medicamente cardiovasculare: eplerenonă, ivabradină
- Derivați de ergot: dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină
- Agenți pentru motilitatea tractului gastrointestinal: cisapridă
- Imunosupresoare: voclosporină
- Medicamente hipolipemiante:
    - Inhibitori de HMG-CoA reductază: lovastatină, simvastatină
    - Inhibitor al proteinei de transfer microzomal al trigliceridelor (MTTP): lomitapidă
- Medicamente pentru migrenă: eletriptan
- Antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizilor: finerenonă
- Medicamente neuropsihice: cariprazină
- Antagoniști ai opioidelor: naloxegol
- Inhibitori ai PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedative/hipnotice: clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam administrat oral și triazolam
- Antagoniști ai receptorilor de vasopresină: tolvaptan

Medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A, pentru care concentrațiile plasmatice semnificativ reduse ale nirmatrelvir/ritonavir pot fi asociate cu potențialul de pierdere a răspunsului virusologic și posibilă rezistență.

- Antibiotice: rifampicină, rifapentină
- Antineoplazice: apalutamidă, enzalutamidă
- Anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă
- Potențatori ai regulatorilor conducerii transmembranare în fibroza chistică: lumacaftor/ivacaftor
- Medicamente din plante: Sunătoare (*hypericum perforatum*)

Administrarea Paxlovid nu poate fi inițiată imediat după întreruperea tratamentului cu inductori ai CYP3A4 din cauza decalajului întârziat al inductorului CYP3A4 întrerupt recent (vezi pct. 4.5).

Trebuie avută în vedere o abordare multidisciplinară (care să implice medici, și specialiști în farmacologie clinică) pentru a stabili momentul adecvat pentru inițierea tratamentului cu Paxlovid, ținând cont de compensarea întârziată a inductorului CYP3A recent întrerupt și de nevoia de a inița tratamentul cu Paxlovid în interval de 5 zile de la debutul simptomelor.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

<u>Risc de reacții adverse grave din cauza interacțiunilor cu alte medicamente</u>

Abordarea interacțiunilor medicament-medicament (IMM) la pacienții cu risc crescut de COVID-19, cărora li se administrează concomitent multiple medicamente poate fi complexă și poate necesita o înțelegere amănunțită a naturii și magnitudinii interacțiunilor cu toate medicamentele administrate concomitent. La anumiți pacienți, trebuie avută în vedere o abordare multidisciplinară (de exemplu, implicând medici și specialiști în farmacologie clinică) pentru abordarea IMM, în special dacă tratamentele concomitente sunt oprite, li se reduce doza sau dacă este necesară monitorizarea reacțiilor adverse.

Efectele Paxlovid asupra altor medicamente
Inițierea tratamentului cu Paxlovid, un inhibitor al CYP3A, la pacienții cărora li se administrează medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A sau inițierea tratamentului cu medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A la pacienții cărora li se administrează deja Paxlovid poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP3A (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă a Paxlovid cu inhibitori ai calcineurinei și inhibitori ai mTOR
Este necesară consultarea unui grup multidisciplinar (de exemplu, care să implice medici, specialiști în terapie imunosupresoare și/sau specialiști în farmacologie clinică) pentru a aborda complexitatea acestei administrări concomitente prin monitorizarea atentă și regulată a concentrațiilor sanguine ale imunosupresoarelor și ajustarea dozei de imunosupresoare în concordanță cu cele mai recente ghiduri (vezi pct. 4.5).

Efectele altor medicamente asupra Paxlovid
Inițierea tratamentului cu medicamente care inhibă sau induc CYP3A poate determina creșterea sau respectiv scăderea concentrațiilor de Paxlovid.

Aceste interacțiuni pot duce la:

- Reacții adverse semnificative clinic cu evenimente severe, care pun viața în pericol sau letale, în cazul expunerilor mai mari la medicamente administrate concomitent.
- Reacții adverse semnificative clinic în cazul expunerilor mai mari la Paxlovid.
- Pierderea efectului terapeutic al Paxlovid și posibila dezvoltare a rezistenței virale.

Vezi Tabelul 2 pentru medicamente care sunt contraindicate pentru administrarea concomitentă cu nirmatrelvir/ritonavir și pentru interacțiuni potențial semnificative cu alte medicamente (vezi pct. 4.5). Trebuie avute în vedere posibilele interacțiuni cu alte medicamente administrate anterior și în timpul tratamentului cu Paxlovid; medicamentele administrate concomitent trebuie evaluate în timpul tratamentului cu Paxlovid și pacientul trebuie monitorizat pentru reacții adverse asociate cu medicamentele administrate concomitent.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate anafilaxia, reacții de hipersensibilitate și reacții cutanate grave (inclusiv necroliză epidermică toxică și sindromul Stevens-Johnson) la utilizarea Paxlovid (vezi pct. 4.8). Dacă apar semnele și simptomele unei reacții de hipersensibilitate sau anafilaxie, semnificative clinic, întrerupeți imediat acest medicament și inițiați tratamentul corespunzător și/sau măsuri de susținere.

Insuficiență hepatică severă

Nu sunt disponibile date clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, acest medicament nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Hepatotoxicitate

La pacienții cărora li se administrat ritonavir au apărut creșteri ale transaminazelor hepatice, hepatită clinic manifestă și icter. Prin urmare, trebuie manifestată prudență atunci când se administrează acest medicament la pacienții cu boli de ficat preexistente, anomalii ale enzimelor hepatice sau hepatită.

Tensiune arterială crescută

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială, în general non-grave și tranzitorii , în timpul tratamentului cu Paxlovid. Trebuie acordată atenție specifică, inclusiv monitorizarea periodică a tensiunii arteriale, în special la pacienții vârstnici, din moment ce aceștia prezintă un risc mai înalt de a prezenta complicații mai grave cauzate de hipertensiunea arterială.

Risc de dezvoltare a rezistenței la HIV-1

Deoarece nirmatrelvir este administrat concomitent cu ritonavir, există un risc de dezvoltare a rezistenței la inhibitorii de protează HIV la pacienții cu infecție HIV-1 necontrolată sau nediagnosticată.

Excipienți

Lactoză
Comprimatele de nirmatrelvir conțin lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază totală sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Sodiu
Comprimatele de nirmatrelvir și ritonavir conțin fiecare sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conțin sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra Paxlovid

Nirmatrelvir și ritonavir sunt substraturi ale CYP3A.

Administrarea concomitentă de Paxlovid cu medicamente care induc CYP3A poate scădea concentrațiile plasmatice ale nirmatrelvir și ritonavir și poate reduce efectul terapeutic al Paxlovid.

Administrarea concomitentă de Paxlovid cu medicamente care inhibă CYP3A4 poate crește concentrațiile plasmatice ale nirmatrelvir și ritonavir.

Efectele Paxlovid asupra altor medicamente

Medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4
Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) este un inhibitor puternic al CYP3A și determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A. Astfel, este contraindicată administrarea concomitentă a nirmatrelvir/ritonavir cu medicamente al căror clearance depinde foarte mult de CYP3A și pentru care concentrațiile plasmatice crescute sunt asociate cu evenimente grave și/sau care pun viața în pericol (vezi Tabelul 2). Administrarea concomitentă a altor substraturi ale CYP3A4, care determină interacțiuni potențial semnificative (vezi Tabelul 2), trebuie avută în vedere numai dacă beneficiile depășesc riscurile.

Medicamente care sunt substraturi ale CYP2D6
Pe baza studiilor *in* vitro, ritonavir are o afinitate mare pentru mai multe izoforme ale citocromului P450 (CYP) și poate inhiba oxidarea în următoarea ordine: CYP3A4 > CYP2D6. Administrarea concomitentă a Paxlovid cu substraturi medicamentoase ale CYP2D6 poate crește concentrația substratului CYP2D6.

Medicamente care sunt substraturi ale glicoproteinei P
Paxlovid are, de asemenea, o afinitate mare pentru glicoproteina P (P-gp) și inhibă acest transportor; drept urmare, trebuie exercitate precauții în cazul tratamentului concomitent. Trebuie efectuată o monitorizare atentă a medicamentului pentru siguranță și eficacitate, și reducerea dozei poate fi ajustată în consecință, sau poate fi evitată utilizarea concomitentă.

Paxlovid poate induce glucuronoconjugarea și oxidarea de către CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19, determinând astfel creșterea biotransformării unor medicamente metabolizate prin aceste căi și poate duce la scăderea expunerii sistemice la astfel de medicamente, care le-ar putea diminua sau reduce efectul terapeutic.

Pe baza studiilor in vitro, s-a arătat că există potențialul ca nirmatrelvir să inhibe MDR1 și OATP1B1 la concentrații clinic semnificative.

Studiile dedicate interacțiunilor medicament-medicament efectuate cu Paxlovid au indicat faptul că interacțiunile medicamentoase se datorează în principal ritonavir. Așadar, interacțiunile medicamentoase care aparțin ritonavir sunt aplicabile în cazul Paxlovid.

Medicamentele enumerate în Tabelul 2 sunt sunt prezentate cu titlu orientativ și nu sunt considerate o listă detaliată a tuturor medicamentelor posibile contraindicate sau care pot interacționa cu nirmatrelvir/ritonavir.

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	**Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})**	**Comentarii clinice**
Antagonist al adrenoreceptorului $Alpha_1$	↑Alfuzosin	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale alfuzosin care poate duce la hipotensiune arterială severă, și prin urmare, este contraindicat (vezi pct. 4.3).
	↑Tamsulosin	Tamsulosin este metabolizat extensiv, în principal de către CYP3A4 și CYP2D6, ambele fiind inhibate de către ritonavir. Evitați administrarea concomitentă cu Paxlovid.

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
Derivați de amfetamină	↑Amfetamină	Este posibil ca ritonavir, atunci când este administrat în doză mare în conformitate cu utilizarea sa anterioară ca medicament antiretroviral, să inhibe CYP2D6 și, în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor amfetaminei și a metaboliților săi. Se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu Paxlovid.
Analgezice	↑Buprenorfină (57%, 77%)	Creșterile concentrațiilor plasmatice ale buprenorfinei și ale metabolitului său activ nu au dus la modificări farmacodinamice semnificative clinic la o grupă de pacienți toleranți la opioide. Prin urmare, ajustarea dozei de buprenorfină poate să nu fie necesară atunci când cele două sunt administrate în asociere.
	↑Fentanil, ↑Oxicodonă	Ritonavir inhibă CYP3A4 și, ca rezultat, este de așteptat să crească concentrațiile plasmatice ale acestor analgezice narcotice. Dacă este necesară co-administrarea cu Paxlovid, aveți în vedere o reducere a dozei acestor analgezice narcotice și monitorizați atent efectele terapeutice și reacțiile adverse (precum deprimarea respiratorie). Consultați RCP individual pentru informații suplimentare.
	↓Metadonă (36%, 38%)	O doză crescută de metadonă poate fi necesară atunci când este administrată concomitent cu ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic datorită inducerii glucuronidării. Ajustarea dozei trebuie luată în considerare pe baza răspunsului clinic al pacientului la terapia cu metadonă.
	↓Morfină	Concentrațiile morfinei pot fi scăzute din cauza inducerii glucuronidării prin administrarea concomitentă de ritonavir dozat ca potențator farmacocinetic.
	↑Petidină	Administrarea concomitentă poate duce la efecte opioide crescute sau prelungite. Dacă este necesară utilizarea concomitentă, aveți în vedere reducerea dozelor de petidină. Monitorizați deprimarea respiratorie și sedarea.

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↓Piroxicam	Scăderea expunerii la piroxicam din cauza inducerii CYP2C9 de către Paxlovid.
Antianginoase	↑Ranolazină	Datorită inhibării CYP3A de către ritonavir, este de așteptat să crească concentrațiile ranolazinei. Administrarea concomitentă cu ranolazină este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Antiaritmice	↑Amiodaronă ↑Flecainidă	Din cauza riscului important de creștere a expunerii la amiodaronă sau flecainidă și, în consecință, la reacții adverse asociate acestora, administrarea concomitentă nu trebuie utilizată decât atunci când consultul multidisciplinar asigură recomandări privind administrarea în siguranță.
	↑Digoxină	Această interacțiune se poate datora modificării efluxului de digoxină mediat de P-gp de către ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic. Este de așteptat o creștere a concentrației medicamentoase a digoxinei. Monitorizați concentrațiile digoxinei dacă este posibil, cât și siguranța și eficacitatea acesteia.
	↑Disopiramidă	Ritonavir poate crește concentrațiile plasmatice de disopiramidă cu posibil risc crescut de reacții adverse, precum aritmii cardiace. Se recomandă prudență și monitorizarea concentrațiilor terapeutice de disopiramidă dacă există disponibilitate.
	↑Dronedaronă, ↑Propafenonă, ↑Chinidină	Administrarea concomitentă de ritonavir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de dronedaronă, propafenonă și chinidină și, prin urmare, este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Antiastmatice	↓Teofilină (43%, 32%)	O doză crescută de teofilină poate fi necesară atunci când este administrată concomitent cu ritonavir, datorită inducerii CYP1A2.
Medicamente antineoplazice	↑Abemaciclib	Concentrațiile serice pot fi crescute din cauza inhibării CYP3A4 de către ritonavir. Administrarea concomitentă de abemaciclib și Paxlovid trebuie evitată. Dacă această administrare concomitentă este considerată inevitabilă, consultați RCP pentru abemaciclib pentru recomandări de ajustare a dozelor. Monitorizați reacțiile adverse legate de abemaciclib.

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑Afatinib	Concentrațiile serice pot fi crescute din cauza proteinei asociate rezistenței la terapie în cancerul mamar (BCRP) și a inhibării acute a P-gp de către ritonavir. Gradul de creștere a ASC și C_{max} depinde de momentul administrării ritonavir. Trebuie avută prudență la administrarea afatinib cu Paxlovid (consultați RCP pentru afatinib). Monitorizați reacțiile adverse legate de afatinib.
	↑Apalutamidă	Apalutamida este un inductor moderat până la puternic al CYP3A4 și acest lucru poate conduce la scăderea expunerii la nirmatrelvir/ritonavir și la pierderea potențială a răspunsului virusologic. Suplimentar, concentrațiile serice ale apalutamidei pot fi crescute la administrarea concomitentă cu ritonavir, determinând posibile evenimente adverse grave, inclusiv convulsii. Administrarea concomitentă a Paxlovid cu apalutamidă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	↑Ceritinib	Concentrațiile serice ale ceritinibului pot fi crescute de către ritonavir din cauza inhibării CYP3A și P-gp. Este necesară prudență la administrarea de ceritinib cu Paxlovid. Consultați RCP-ul ceritinib pentru recomandări de ajustare a dozelor. Monitorizați reacțiile adverse legate de ceritinib.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastină ↑Vincristină	Concentrațiile serice pot fi crescute la administrarea concomitentă cu ritonavir, determinând creșterea incidenței reacțiilor adverse.

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑Encorafenib, ↑Ivosidenib	Concentrațiile serice ale encorafenib sau ivosidenib pot fi crescute prin administrare concomitentă cu ritonavir, cu posibil risc crescut de toxicitate, care include risc de reacții adverse grave, precum interval QT prelungit. Evitați administrarea concomitentă de encorafenib sau ivosidenib. Dacă se consideră că beneficiul depășește riscul și trebuie utilizat ritonavir, pacienții trebuie monitorizați cu atenție din punctul de vedere al siguranței.
	Enzalutamidă	Enzalutamida este un inductor puternic al CYP3A4, aceasta putând duce la o scădere a expunerii la Paxlovid, o potențială pierdere a răspunsului virologic și posibilă rezistență. Utilizarea concomitentă a enzalutamidei cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	↑Fostamatinib	Administrarea concomitentă de fostamatinib cu ritonavir poate determina creșterea expunerii la metabolitul fostamatinib R406, ceea ce poate duce la reacții adverse asociate dozei, cum sunt hepatotoxicitate, neutropenie, hipertensiune arterială sau diaree. Consultați RCP pentru fostamatinib privind scăderea dozei în cazul în care apar astfel de evenimente.
	↑Ibrutinib	Concentrațiile serice ale ibrutinibului pot fi crescute din cauza inhibării CYP3A de către ritonavir, ceea ce duce la un risc crescut de toxicitate, inclusiv riscul apariției sindromului de liză tumorală. Administrarea concomitentă de ibrutinib și ritonavir trebuie evitată. Dacă se consideră că beneficiul depășește riscul și trebuie utilizat ritonavir, reduceți doza de ibrutinib la 140 mg și monitorizați îndeaproape pacientul pentru toxicitate.
	↑Neratinib	Concentrațiile serice pot fi crescute din cauza inhibării CYP3A4 de către ritonavir. Utilizarea concomitentă a neratinib cu Paxlovid este contraindicată din cauza reacțiilor potențiale grave și/sau care pot

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
		pune viața în pericol, inclusiv hepatotoxicitatea (vezi pct. 4.3).
	↑Venetoclax	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir, având ca rezultat creșterea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de creștere a dozei și este prin urmare contraindicată (vezi pct. 4.3 și consultați RCP pentru venetoclax). Pentru pacienții care au finalizat perioada de creștere a dozei și au o doză zilnică constantă de venetoclax, reduceți doza de venetoclax la 100 mg sau mai puțin (sau cu cel puțin 75% dacă a fost deja modificată din alte motive) atunci când sunt utilizate cu inhibitori puternici ai CYP3A.
Anticoagulante	↑Apixaban	Inhibitorii gp-P în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4 cresc concentrațiile serice ale apixaban și riscul de sângerare. În administrarea concomitentă apixaban cu Paxlovid recomandările iau în considerare doza de apixaban. Pentru doze de apixaban de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi, reduceți doza de apixaban cu 50%. La pacienții care iau deja apixaban 2,5 mg de două ori pe zi, evitați administrarea concomitentă cu Paxlovid.
	↑Dabigatran (94%, 133%)*	Administrarea concomitentă de Paxlovid este de așteptat să crească concentrațiile de dabigatran, ducând la un risc crescut de sângerare. Reduceți doza de dabigatran sau evitați administrarea concomitentă.
	↑Rivaroxaban (153%, 53%)	Inhibarea CYP3A și P-gp duce la creșterea concentrațiilor plasmatice și a efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban, care poate duce la un risc crescut de sângerare. Prin urmare, administrarea Paxlovid nu este recomandată la pacienții cărora li se administrează rivaroxaban.

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	Warfarină, ↑↓S-Warfarină (9%, 9%), ↓↔R-Warfarină (33%)	Inducerea CYP1A2 și CYP2C9 duce la valori scăzute ale R-warfarinei, în timp ce se observă un efect farmacocinetic redus asupra S-warfarinei atunci când este administrată concomitent cu ritonavir. Scăderea valorilor de R-warfarină poate duce la reducerea anticoagulării, de aceea se recomandă monitorizarea parametrilor de coagulare atunci când warfarina este administrată concomitent cu ritonavir.
Anticonvulsivante	Carbamazepină*, Fenobarbital, Fenitoină, Primidonă	Carbamazepina scade ASC și C_{max} ale nirmatrelvir cu 55% și respectiv 43%. Fenobarbitalul, fenitoina și primidona sunt inductori puternici al CYP3A4, iar acest lucru poate duce la o expunere scăzută la nirmatrelvir și ritonavir și la pierderea potențială a răspunsului virusologic. Administrarea concomitentă a carbamazepinei, fenobarbitalului, fenitoinei și primidonei cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	↑Clonazepam	Poate necesita scăderea dozei pentru clonazepam în co-administrare cu Paxlovid monitorizarea clinică fiind recomandată.
	↓Divalproex, Lamotrigină	Ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic induce oxidarea de către CYP2C9 și glucuronoconjugarea și, ca rezultat, este de așteptat să scadă concentrațiile plasmatice ale medicamentelor anticonvulsivante. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor serice sau a efectelor terapeutice atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu ritonavir.
Anticorticosteroizi	↑ Ketoconazol (3,4 ori, 55%)	Ritonavir inhibă metabolizarea ketoconazolului mediată prin intermediul CYP3A. Datorită incidenței crescute a reacțiilor adverse gastrointestinale și hepatice, trebuie luată în considerare scăderea dozei de ketoconazol la administrarea concomitentă cu ritonavir.
Antidepresive	↑Amitriptilină, Fluoxetină, Imipramină, Nortriptilină, Paroxetină, Sertralină	Este posibil ca ritonavir, administrat în doză mare în conformitate cu utilizarea sa anterioară ca medicament antiretroviral, să inhibe CYP2D6 și, în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor imipraminei, amitriptilinei, nortriptilinei, fluoxetină, paroxetină sau sertralinei. Se recomandă monitorizarea

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
		atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu doze antiretrovirale de ritonavir.
Medicamente antigutoase	↑Colchicină	Este de așteptat o creștere a concentrațiilor colchicinei la administrarea concomitentă cu ritonavir. Interacțiuni medicamentoase care pun viața în pericol și care sunt letale au fost raportate la pacienții cărora li se administrează colchicină și ritonavir (inhibarea CYP3A4 și P-gp). Administrarea concomitentă a colchicinei cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Anti-VHC	↑Glecaprevir/pibrentasvir	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării P-gp, BCRP și OATP1B de către ritonavir. Administrarea concomitentă de glecaprevir/pibrentasvir și Paxlovid nu este recomandată din cauza riscului crescut de creștere a ALT asociată cu creșterea expunerii la glecaprevir.
	↑Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Concentrațiile plasmatice pot fi crescute din cauza inhibării OATP1B de către ritonavir. Nu se recomandă administrarea concomitentă de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și Paxlovid. Consultați RCP al sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir pentru informații suplimentare.
Antihistaminice	↑Fexofenadină	Ritonavir poate modifica efluxul de fexofenadină mediat de P-gp atunci când este administrat ca potențator farmacocinetic, determinând creșterea concentrațiilor fexofenadinei.
	↑Loratadină	Ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic inhibă CYP3A și, în consecință, este de așteptat să crească concentrațiile plasmatice ale loratadinei. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când loratadina este administrată concomitent cu ritonavir.
	↑Terfenadină	Concentrații plasmatice crescute ale terfenadinei. Astfel, crește riscul de aritmii grave de la acest medicament și prin urmare administrarea concomitentă cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
Anti-HIV	↑Bictegravir/ ↔Emtricitabină/ ↑Tenofovir	Ritonavir poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice ale bictegravir prin inhibarea CYP3A. Este de așteptat ca ritonavir să crească absorbția tenofovir alafenamidă prin inhibarea gp-P, crescând prin urmare concentrațiile sistemice de tenofovir.
	↑Efavirenz (21%)	O frecvență mai mare a reacțiilor adverse (de exemplu, amețeli, greață, parestezie) și a anomaliilor la testele de laborator (creșterea enzimelor hepatice) a fost observată la administrarea efavirenzului concomitent cu ritonavir. Pentru mai multe informații, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru efavirenz.
	↑Maraviroc (161%, 28%)	Ritonavir determină creșterea concentrațiilor serice ale maravirocului ca urmare a inhibării CYP3A. Maraviroc poate fi administrat în asociere cu ritonavir pentru a determina creșterea expunerii la maraviroc. Pentru mai multe informații, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru maraviroc.
	↓Raltegravir (16%, 1%)	Administrarea concomitentă de ritonavir și raltegravir are ca rezultat o reducere minoră a concentrațiilor plasmatice ale raltegravirului.
	↓Zidovudină (25%, nu s-a determinat)	Ritonavir poate induce glucuronoconjugarea zidovudinei, determinând o ușoară scădere a concentrațiilor plasmatice ale zidovudinei. Modificările dozei nu trebuie să fie necesare.
Antiinfecțioase	↓Atovaquonă	Ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic induce glucuronoconjugarea și, prin urmare, este de așteptat scăderea concentrațiilor plasmatice de atovaquonă. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor serice sau a efectelor terapeutice la administrarea atovaquonei concomitent cu ritonavir.
	↑Bedachilină	Nu este disponibil niciun studiu de interacțiune numai cu ritonavir. Datorită riscului de reacții adverse legate de bedaquilină, administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă beneficiul depășește

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
		riscul, administrarea bedaquilinei concomitent cu ritonavir trebuie făcută cu prudență. Se recomandă monitorizarea cu o frecvență crescută a electrocardiogramei și monitorizarea transaminazelor (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru bedaquilină).
	↑Claritromicină (77%, 31%), ↓metabolitul 14-OH al claritromicinei (100%, 99%)	Datorită spectrului terapeutic larg al claritromicinei, nu este necesară scăderea dozei la pacienții cu funcție renală normală. Dozele de claritromicină mai mari de 1 g pe zi nu trebuie administrate concomitent cu ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic. Pentru pacienții cu insuficiență renală, trebuie luată în considerare o scădere a dozei de claritromicină: pentru pacienții cu clearance-ul creatininei de 30 până la 60 mL/min, doza trebuie redusă cu 50%, pentru pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min, doza trebuie să fie redusă cu 50% (vezi pct. 4.2 pentru pacienții cu insuficiență renală severă).
	Delamanid	Nu este disponibil niciun studiu de interacțiune numai cu ritonavir. Într-un studiu de interacțiuni cu alte medicamente efectuat de voluntari sănătoși cu delamanid 100 mg de două ori pe zi și lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi timp de 14 zile, expunerea la metabolitul delamanid DM-6705 a fost crescută cu 30%. Datorită riscului de prelungire a intervalului QTc asociat cu DM-6705, dacă administrarea concomitentă de delamanid cu ritonavir este considerată necesară, se recomandă monitorizarea ECG foarte frecventă pe toată durata tratamentului cu Paxlovid (vezi pct.4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).
	↑Eritromicină ↑Itraconazol*,	Itraconazolul crește ASC și C_{max} ale nirmatrelvir cu 39% și respectiv 19%. Ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic inhibă CYP3A4 și, în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale itraconazolului și eritromicinei. Se

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
		recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse la administrarea eritromicinei sau itraconazolului concomitent cu ritonavir.
	↑Acid fusidic (pe cale sistemică)	Din cauza riscului important de creștere a expunerii la acid fusidic (pe cale sistemică) și, în consecință, la reacții adverse asociate, co-administrarea nu trebuie utilizată decât atunci când consultul multidisciplinar asigură recomandări privind administrarea în siguranță.
	↑Rifabutină (de 4 ori, de 2,5 ori), ↑ Metabolitul 25-*O*-desacetil de rifabutină (de 38 ori, de 16 ori)	Este de așteptat o creștere a expunerii la rifabutină datorită inhibării CYP3A4 de către ritonavir. Se recomandă consultarea unui grup multidisciplinar pentru a ghida ~~oriente~~a în siguranță administrarea concomitentă și necesitatea unei reduceri a dozei de rifabutină.
	Rifampicină, Rifapentină	Rifampicina și rifapentina sunt inductori puternici ai CYP3A4, iar acest lucru poate duce la o expunere scăzută la nirmatrelvir/ritonavir, la pierderea potențială a răspunsului virusologic și la posibilă rezistență. Co-administrarea de rifampicină sau de rifapentină cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	Sulfametoxazol/trimetoprim	Ajustarea dozei de sulfametoxazol/trimetoprim în timpul tratamentului concomitent cu ritonavir nu trebuie să fie necesară.
	↓Voriconazol (39%, 24%)	Administrarea concomitentă de voriconazol și ritonavir, ca potențator farmacocinetic trebuie evitată, cu excepția cazului în care o evaluare a raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică administrarea voriconazol.
Antipsihotice	↑Clozapină	Din cauza riscului de creștere a expunerii la clozapină și, în consecință, la reacții adverse asociate, co-administrarea nu trebuie utilizată decât atunci când consultul multidisciplinar asigură recomandări privind administrarea în siguranță.
	↑Haloperidol, ↑Risperidonă, ↑Tioridazină	Este posibil ca ritonavir să inhibe CYP2D6 și, în consecință, având ca rezultat creșterea concentrațiilor de haloperidol, risperidonă și tioridazină. Se recomandă

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
		monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu doze antiretrovirale de ritonavir.
	↑Lurasidonă	Datorită inhibării CYP3A de către ritonavir, este de așteptat să crească concentrațiile de lurasidonă. Administrarea concomitentă cu lurasidonă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	↑Pimozidă	Administrarea concomitentă de ritonavir poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de pimozidă și, prin urmare, este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	↑Quetiapină	Datorită inhibării CYP3A de către ritonavir, este de așteptat să crească concentrațiile de quetiapină. Administrarea concomitentă de Paxlovid și quetiapină este contraindicată deoarece poate determina creșterea toxicității legate de quetiapină (vezi pct. 4.3).
Agenți pentru hiperplazia prostatică benignă	↑Silodosin	Administrarea concomitentă este contraindicată din cauza potențialului de hipotensiune posturală (vezi pct. 4.3).
Agoniști β2 (cu durată lungă de acțiune)	↑Salmeterol	Ritonavir inhibă CYP3A4 având ca rezultat o creștere pronunțată a concentrațiilor plasmatice de salmeterol, ducând la un risc crescut de reacții adverse cardiovasculare asociate cu salmeterol, care includ prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală. Prin urmare, evitați utilizarea concomitentă cu Paxlovid.
Blocante ale canalelor de calciu	↑Amlodipină, ↑Diltiazem, ↑Felodipină, ↑Nicardipină, ↑Nifedipină, ↑Verapamil	Ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic sau ca medicament antiretroviral inhibă CYP3A4 și, în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale antagoniștilor canalelor de calciu. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când amlodipina, diltiazemul, felodipina, nicardipina, nifedipina sau verapamilul sunt administrate concomitent cu ritonavir.
	↑Lercanidipină	Având în vedere riscul de creștere semnificativă a expunerii la lercanidipină și, prin urmare, a reacțiilor adverse asociate acesteia, administrarea concomitentă nu trebuie utilizată decât

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
		dacă se poate obține o consultare multidisciplinară pentru recomandare în siguranță.
Medicamente cardiovasculare	↑Aliskiren	Evitați administrarea concomitentă cu Paxlovid.
	↑Cilostazol	Se recomandă ajustarea dozei de cilostazol. Consultați RCP pentru cilostazol pentru informații suplimentare.
	Clopidogrel	Co-administrarea cu clopidogrel poate scădea concentrațiile metaboliților activi ai clopidogrel, Evitați administrarea concomitentă cu Paxlovid.
	↑Eplerenonă	Co-administrarea cu eplerenonă este contraindicată datorită potențialului de hiperpotasemie (vezi pct. 4.3).
	↑Ivabradină	Co-administrarea cu ivabradină este contraindicată datorită potențialului de bradicardie sau tulburărilor de conducere (vezi pct. 4.3).
	↑Ticagrelor	Din cauza riscului important de creștere a expunerii la ticagrelor și, în consecință, la reacții adverse asociate, co-administrarea nu trebuie utilizată decât atunci când consultul multidisciplinar asigură recomandări privind administrarea în siguranță.
Potențiatori ai regulatorilor conducerii transmembranare în fibroza chistică	↑Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ↑Ivacaftor ↑Tezacaftor/ivacaftor	Reduceți doza în co-administrare cu Paxlovid. Consultați RCP individuale pentru informații suplimentare.
	Lumacaftor/ivacaftor	Co-administrarea este contraindicată din cauza potențialei pierderi a răspunsului virusologic și a posibilei rezistențe (vezi pct. 4.3).
Inhibitori de dipeptidil peptidază 4 (DPP4)	↑Saxagliptin	Se recomandă ajustarea dozei de saxagliptin la 2,5 mg o dată pe zi.
Antagoniști de endotelină	↑Bosentan	Administrarea concomitentă de bosentan și ritonavir a determinat creșterea concentrațiilor maxime (C_{max}) ale bosentanului la starea de echilibru și ASC. Evitați utilizarea concomitentă cu Paxlovid. Consultați RCP al bosentan pentru mai multe informații. Pentru mai multe informații, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru bosentan

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑Riociguat	Concentrațiile serice pot fi crescute datorită inhibării CYP3A și P-gp de către ritonavir. Nu este recomandată administrarea concomitentă de riociguat cu Paxlovid (vezi RCP pentru riociguat).
Derivați de ergot	↑Dihidroergotamină, ↑Ergonovină, ↑Ergotamină, ↑Metilergonovină	Administrarea concomitentă de ritonavir poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale derivaților de ergot și, prin urmare, este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Agenți pentru motilitatea tractului gastrointestinal	↑Cisapridă	Concentrații plasmatice crescute de cisapridă. Astfel, crește riscul de aritmii grave de la acest medicament și prin urmare utilizarea concomitentă cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Medicamente pe bază de plante	Sunătoare	Preparatele pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) datorită riscului de concentrații plasmatice scăzute și efecte clinice reduse ale nirmatrelvir și ritonavir și prin urmare administrarea concomitentă cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Inhibitori de HMG-CoA reductază	↑Lovastatină, Simvastatină	Inhibitorii de HMG Co-A reductază, care sunt foarte dependenți de metabolizare prin intermediul CYP3A, cum sunt lovastatină și simvastatină, pot avea concentrații plasmatice semnificativ crescute atunci când sunt administrați concomitent cu ritonavir administrat în doză mare în conformitate cu utilizarea sa anterioară ca medicament antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic. Deoarece concentrațiile crescute de lovastatină și simvastatină pot predispune pacienții la miopatii, inclusiv rabdomioliză, asocierea acestor medicamente cu ritonavir este contraindicată (vezi pct.4.3).
	↑Atorvastatină, Rosuvastatină (31%, 112%)*	Atorvastatina este mai puțin dependentă de CYP3A pentru metabolizare. Deși eliminarea rosuvastatinei nu depinde de CYP3A, s-a raportat o creștere a expunerii la rosuvastatină în cazul administrării concomitente de ritonavir. Mecanismul acestei interacțiuni nu este clar, dar se poate datora inhibării proteinelor transportoare. Atunci când este utilizată cu ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic sau ca medicament antiretroviral, trebuie administrate cele mai mici doze posibile de atorvastatină sau rosuvastatină

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑Fluvastatină, Pravastatină	Deși nu depinde de CYP3A pentru metabolizare, expunerea la pravastatină și fluvastatină poate fi crescută datorită inhibării transportorului. Luați în considerare întreruperea temporară a administrării pravastatinei și fluvastatinei în timpul tratamentului cu Paxlovid.
Contraceptive hormonale	↓Etinilestradiol (40%, 32%)	Datorită reducerilor concentrațiilor etinilestradiolului, trebuie avute în vedere metode contraceptive de tip barieră sau alte metode contraceptive non-hormonale, în cazul utilizării concomitente de ritonavir în doză mare în conformitate cu utilizarea sa anterioară ca agent antiretroviral sau ca intensificator farmacologic. Este posibil ca ritonavir să modifice profilului de sângerare uterin și să reducă eficacitatea contraceptivelor care conțin estradiol.
Imunosupresoare	↑Voclosporină	Administrarea concomitentă este contraindicată datorită potențialului de nefrotoxicitate acută și/sau cronică (vezi pct. 4.3).
Imunosupresoare	Inhibitori ai calcineurinei: ↑Ciclosporină, ↑Tacrolimus Inhibitori ai mTOR ↑Everolimus ↑Sirolimus	Ritonavirul administrat ca potențator farmacocinetic inhibă CYP3A4 și, prin urmare, se anticipează o creștere a concentrațiilor plasmatice de ciclosporină, everolimus, sirolimus și tacrolimus. Această administrare concomitenta trebuie luată în considerare doar cu monitorizare atentă și regulată a concentrațiilor sanguine ale imunosupresoarelor, pentru a reduce doza de imunosupresor în concordanță cu cele mai recente ghiduri și să se evite supraexpunerea și creșterea ulterioară a reacțiilor adverse grave ale imunosupresorului. Este important ca monitorizarea atentă și regulată să fie efectuată nu doar în timpul administrării concomitente cu Paxlovid, ci și după tratamentul cu Paxlovid. Așa cum se recomandă în general pentru gestionarea interacțiunii medicament-medicament, este necesară consultarea unui grup multidisciplinar pentru a gestiona

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
		complexitatea acestei administrări concomitente (vezi pct. 4.4).
Inhibitori ai kinazei Janus (JAK)	↑Tofacitinib	Se recomandă ajustarea dozei de tofacitinib. Consultați RCP tofacitinib pentru informații suplimentare.
	↑Upadacitinib	Recomandări privind doza în co-administrarea upadacitinib cu Paxlovid depind de indicația upadacitinib. Consultați RCP upadacitinib pentru informații suplimentare.
Medicamente care modifică concentrația lipidelor	↑Lomitapidă	Inhibitorii CYP3A4 determină creșterea expunerii la lomitapidă, inhibitorii puternici crescând expunerea de aproximativ 27 de ori. Datorită inhibării CYP3A de către ritonavir, este de așteptat să crească concentrațiile de lomitapidă. Utilizarea concomitentă a Paxlovid cu lomitapidă este contraindicată (vezi informațiile privind prescrierea pentru lomitapidă) (vezi pct. 4.3).
Medicamente pentru migrenă	↑Eletriptan	Co-administrarea eletriptan la mai puțin de 72 ore de la administrarea Paxlovid este contraindicată datorită potențialului de reacții adverse grave cardiovasculare și cerebrovasculare (vezi pct. 4.3).
	↑Rimegepant	Evitați administrarea concomitentă cu Paxlovid.
Antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi	↑Finerenonă	Co-administrarea este contraindicată din cauza potențialului de reacții adverse grave, care includ hiperpotasemie, hipotensiune arterială și hiponatremie (vezi pct. 4.3).
Antagoniști ai receptorilor muscarinici	↑Darifenacină	Din cauza riscului important de creștere a expunerii la darifenacină și, în consecință, la reacții adverse asociate, co-administrarea nu trebuie utilizată decât atunci când consultul multidisciplinar asigură recomandări privind administrarea în siguranță.
	↑Solifenacină	Din cauza riscului important de creștere a expunerii la solifenacină și, în consecință, la reacții adverse asociate, co-administrarea nu trebuie utilizată decât atunci când consultul multidisciplinar asigură recomandări privind administrarea în siguranță.
Medicamente neuropsihice	↑Aripiprazol, ↑Brexpiprazol,	Se recomandă ajustarea dozei de aripiprazol și brexpiprazol. Consultați RCP pentru aripiprazol sau brexpiprazol pentru informații suplimentare.

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑Cariprazină	Administrarea concomitentă este contraindicată din cauza expunerii plasmatice crescute la cariprazină și la metaboliții săi activi (vezi pct. 4.3).
Antagoniști ai opioidelor	↑Naloxegol	Co-administrarea este contraindicată din cauza posibilelor simptome de sevraj la opioide (vezi pct. 4.3).
Inhibitori de fosfodiesterază (PDE5)	↑Avanafil (de 13 ori, de 2,4 ori) ↑Sildenafil (de 11 ori, de 4 ori) ↑Tadalafil (124%, ↔) ↑Vardenafil (de 49 ori, de 13 ori)	Administrarea concomitentă a avanafil, sildenafil, tadalafil și vardenafil cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Sedative/hipnotice	↑Alprazolam (de 2,5 ori, ↔)	Metabolizarea alprazolamului este inhibată după administrarea ritonavirului. Se recomandă prudență în primele câteva zile când alprazolam este administrat concomitent cu ritonavir în doză mare în conformitate cu utilizarea sa anterioară ca medicament antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic, înainte de metabolizarea alprazolam.
	↑Buspironă	Ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic sau ca medicament antiretroviral inhibă CYP3A și, în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale buspironei. Se recomandă monitorizare atentă a efectelor terapeutice și reacțiilor adverse atunci când buspirona se administrează concomitent cu ritonavir.
	↑Clorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam,	Administrarea concomitentă de ritonavir poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale clorazepatului, diazepamului, estazolamului și flurazepamului și, prin urmare, este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	↑ Midazolam administrat oral (1330%, 268%)*și Midazolam parenteral	Midazolamul este metabolizat semnificativ prin intermediul CYP3A4. Administrarea concomitentă cu Paxlovid poate determina o creștere mare a concentrației de midazolam. Concentrațiile plasmatice ale midazolamului se anticipează să fie semnificativ mai mari la administrarea midazolamului pe cale orală. Prin urmare, administrarea concomitentă de Paxlovid cu midazolam administrat pe cale orală este contraindicată (vezi pct. 4.3), în timp ce se recomandă prudență la administrarea concomitentă de Paxlovid și midazolam pe cale parenterală. Date de la utilizarea

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
		concomitentă a midazolam administrat injectabil cu alți inhibitori de protează sugerează o posibilă creștere de 3 până la 4 ori a concentrațiilor plasmatice de midazolam. Dacă Paxlovid este administrat concomitent cu midazolam formă injectabilă, această administrare trebuie făcută într-o unitate de terapie intensivă (UTI) sau într-o unitate similară care asigură o monitorizare clinică atentă și o abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de midazolam, în special dacă se administrează mai mult de o singură doză de midazolam.
	↑Triazolam (de > 20 ori, 87%)	Administrarea concomitentă de ritonavir poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale triazolamului și, prin urmare, este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Medicamente sedativ hipnotice	↑Zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem poate fi administrat concomitent cu ritonavir cu monitorizarea atentă a efectelor sedative excesive.
Medicamente pentru dependența de nicotină	↓Bupropionă (22%, 21%)	Bupropiona este metabolizată în principal prin intermediul CYP2B6. Este de așteptat ca administrarea concomitentă de bupropionă cu doze repetate de ritonavir să scadă concentrațiile de bupropionă. Se consideră că aceste efecte reprezintă inducerea metabolizării bupropionei. Cu toate acestea, deoarece s-a demonstrat că ritonavir inhibă și CYP2B6 *in vitro*, doza recomandată de bupropionă nu trebuie depășită. Spre deosebire de administrarea pe termen lung a ritonavir, nu a existat nicio interacțiune semnificativă cu bupropiona după administrarea pe termen scurt de doze mici de ritonavir (200 mg de două ori pe zi timp de 2 zile), ceea ce sugerează că scăderile concentrațiilor de bupropionă pot apărea la câteva zile după inițierea tratamentului administrării concomitente de ritonavir.

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
Corticosteroizi	Budesonidă, Propionat de fluticazonă administrat pe cale inhalatorie, injectabilă sau intranazal, Triamcinolon	Efecte sistemice ale corticosteroizilor, inclusiv sindromul Cushing și supresia glandei corticosuprarenale (s-a observat că valorile plasmatice de cortizol au scăzut cu 86%), au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat ritonavir și propionat de fluticazonă pe cale inhalatorie sau intranazală; efecte similare s-ar putea constata și în cazul altor corticosteroizi metabolizați de către CYP3A, de exemplu budesonidă și triamcinolon. În consecință, administrarea concomitentă de ritonavir în doză mare în conformitate cu utilizarea sa anterioară ca medicament antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic și a acestor glucocorticoizi nu este recomandată decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul efectelor sistemice ale corticosteroizilor. Trebuie luată în considerare fie scăderea dozei de glucocorticoid și monitorizarea atentă a reacțiilor adverse locale și sistemice, fie trecerea la un glucocorticoid care nu este un substrat pentru CYP3A4 (de exemplu, beclometazonă). În plus, în cazul întreruperii administrării glucocorticoizilor, poate fi necesară scădere progresivă a dozei pe o perioadă mai lungă.
	↑Dexametazonă	Ritonavir, administrat ca potențator farmacocinetic sau ca medicament antiretroviral inhibă CYP3A și, prin urmare, este anticipată creșterea concentrațiilor plasmatice de dexametazonă. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când dexametazona se administrează concomitent cu ritonavir.
	↑Prednisolon (28%, 9%)	Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când prednisolon este administrat concomitent cu ritonavir. ASC a metabolitului prednisolon a crescut cu 37% și 28% după 4 și, respectiv, 14 zile de ritonavir.
Terapie de substituție hormonală tiroidiană	Levotiroxină	După punerea pe piață, s-au raportat cazuri care au indicat o posibilă interacțiune dintre medicamentele care conțin ritonavir

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
		și levotiroxină. Hormonul de stimulare tiroidiană (TSH) trebuie monitorizat la pacienții tratați cu levotiroxină cel puțin în prima lună după începerea și/sau încetarea tratamentului cu ritonavir.
Antagoniști ai receptorilor vasopresinei	↑Tolvaptan	Administrarea concomitentă este contraindicată datorită potențialului de deshidratare, hipovolemie și hiperpotasemie (vezi pct. 4.3).

Abrevieri: ALT=alanin aminotransferază.; ASC=aria de sub curbă.
* Rezultate din studiile IMM efectuate cu Paxlovid (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

La om există date limitate cu privire la utilizarea Paxlovid în timpul sarcinii pentru a informa asupra riscurilor asociate cu medicamentul privind efectele dăunătoare asupra dezvoltării fătului; femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu acest medicament și ca măsură de precauție, timp de 7 zile după finalizarea tratamentului.

Utilizarea ritonavirului poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale combinate. Pacientele care utilizează contraceptive hormonale combinate trebuie sfătuite să utilizeze o metodă de contracepție alternativă eficace sau metodă suplimentară de contracepție de tip barieră în timpul tratamentului cu acest medicament și timp de un ciclu menstrual după oprirea tratamentului (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Există date limitate provenite din utilizarea Paxlovid la femeile gravide.

Datele din studiile la animale cu nirmatrelvir au arătat toxicitate asupra dezvoltării la iepuri (greutate fetală mai scăzută), dar nu și la șobolani (vezi pct. 5.3).

Un număr mare de femei gravide expuse la ritonavir în timpul sarcinii nu indică nicio creștere a ratei malformațiilor congenitale comparativ cu ratele observate în sistemele de supraveghere a malformațiilor congenitale în funcție de grupa de pacienți.

Datele de la animale tratate cu ritonavir au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Paxlovid nu este recomandat în timpul sarcinii sau la femeile aflate la vârsta fertilă și care nu utilizează o metodă de contracepție, cu excepția cazului în care situația clinică necesită tratament cu acest medicament.

Alăptarea

Nirmatrelvir și ritonavir se excretă în laptele matern (vezi pct 5.2)

Nu există date disponibile despre efectele nirmatrelvir și ritonavir asupra nou-născutului/sugarului alăptat sau asupra secreției de lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născut/sugar. Alăptarea

trebuie întreruptă în timpul tratamentului și ca măsură de precauție timp de 48 de ore după finalizarea tratamentului.

Fertilitatea

Nu există date la om cu privire la efectul Paxlovid (nirmatrelvir și ritonavir) asupra fertilității. Atât nirmatrelvir, cât și ritonavir testate separat, nu au produs niciun efect asupra fertilității la șobolani (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Este de așteptat ca Paxlovid să nu aibă influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) au fost disgeuzie (4,6%), diaree (3,0%), cefalee (1,2%) și vărsături (1,2%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din Tabelul 3 sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de categoria de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: Foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100); rare (≥1/10000 și <1/1000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Reacții adverse cu Paxlovid

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Categorie de frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
	Rare	Anafilaxie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Disgeuzie, cefalee
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Mai puțin frecvente	Diaree, vărsături, greață Durere abdominală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie*
	Rare	Necroliză epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson, Prurit*
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Rare	Stare generală de rău

* Aceste reacții adverse reprezintă, de asemenea, manifestări ale reacției de hipersensibilitate.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pacienții cu insuficiență renală severă
Pe baza datelor limitate dintr-un studiu de fază 1, în regim deschis, profilul de siguranță al Paxlovid la participanții cu insuficiență renală severă, inclusiv cei care au nevoie de hemodializă, a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în studiile clinice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare (vezi detaliile de mai jos):

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Tratamentul supradozajului cu Paxlovid trebuie să cuprindă măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu acest medicament.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori de protează, codul ATC: J05AE30

Mecanism de acțiune

Nirmatrelvir este un inhibitor peptidomimetic al proteazei principale a SARS-CoV-2 (Mpro), numită și proteaza de tip 3C (3CLpro) sau proteaza nsp5. Inhibarea SARS-CoV-2 Mpro face ca proteina să fie incapabilă să proceseze precursorii poliproteici care conduce la împiedicarea replicării virale.

Ritonavir inhibă metabolizarea nirmatrelvir mediată de CYP3A, furnizând astfel concentrații plasmatice crescute de nirmatrelvir.

Activitate antivirală

Nirmatrelvir a prezentat activitate antivirală împotriva infecției cu SARS-CoV-2 a celulelor epiteliale bronșice umane normale diferențiate (dNHBE), o linie celulară primară de celule epiteliale alveolare pulmonare umane (valoarea de EC_{50} de 61,8 nM și valoarea EC_{90} de 181 nM) după 3 zile de expunere la medicament.

Activitatea antivirală a nirmatrelvir împotriva sub-variantelor Omicron BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1, XBB.1.5 și EG.5 și JN.1 a fost evaluată în celule Vero E6-TMPRSS2 în prezența unui inhibitor al gp-P. Nirmatrelvir a avut o valoare EC_{50} mediană de 88 nM (interval: 39 – 146 nM) împotriva sub-variantelor Omicron, reflectând modificări ale valorii EC_{50} de ≤ 1,8 ori față de varianta izolată USA-WA1/2020.

În plus, activitatea antivirală a nirmatrelvir împotriva variantelor SARS-CoV-2 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Lambda, Mu și Omicron BA.1 a fost evaluată împotriva gp-P din celulele knockout Vero E6. Nirmatrelvir a avut o valoare mediană EC_{50} de 25 nM (interval: 16 – 141 nM). Varianta Beta a fost cea mai puțin sensibilă dintre variantele testate, cu o modificare a valorii EC_{50} de 3,7 ori față de USA-WA1/2020. Celelalte variante au avut modificări ale valorii EC_{50} de ≤ 1,1 ori față de USA-WA1/2020.

Rezistență antivirală în culturile celulare și testele de biochimie

Reziduurile M^{pro} SARS-CoV-2 cu potențial de asociere cu rezistența la nirmatrelvir au fost identificate utilizând o varietate de metode, inclusiv selecția rezistenței SARS-CoV-2, testarea virusurilor recombinante SARS-CoV-2 cu substituții M^{pro} și teste de biochimie cu substituții recombinante M^{pro} SARS-CoV-2 care conțin aminoacizi. Tabelul 4 indică substituțiile M^{pro} și combinațiile de substituții M^{pro} care au fost observate în cultura celulară în SARS-CoV-2 selectat pentru nirmatrelvir. Substituțiile individuale M^{pro} sunt incluse, indiferent dacă au apărut singure sau în asociere cu alte substituții M^{pro}. A se avea în vedere că substituțiile M^{pro} S301P și T304I se suprapun cu pozițiile P6 și P3 din locul de scindare nsp5/nsp6 poziționat la capătul C-terminal al M^{pro}. Substituțiile din alte locuri de scindare M^{pro} nu au fost asociate cu rezistența la nirmatrelvir în cultura celulară. Semnificația clinică a acestor substituții nu este cunoscută.

Tabelul 4: Substituțiile de aminoacizi M^{pro} SARS-CoV-2 selectate de nirmatrelvir în cultura celulară (cu o modificare de > 5 ori pentru EC_{50})

S144A (2,2-5,3), E166V (25-288), P252L (5,9), T304I (1,4-5,5), T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+A173V (3,1-8,9), T21I+T304I (3,0-7,9), L50F+E166V (34-175), L50F+T304I (5,9), F140L+A173V (10,1), A173V+T304I (20,2), T21+L50F+A193P+S301P (28,8), T21I+S144A+T304I (27,8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28,5), T21I+A173V+T304I (15), L50F+F140L+L167F+T304I (54,7)

Majoritatea substituțiilor unice și unele substituții duble de aminoacizi M^{pro} identificate care au redus susceptibilitatea SARS-CoV-2 la nirmatrelvir au condus la o modificare a EC_{50} de < 5 ori, comparativ cu SARS-CoV-2 de tip sălbatic. În general, substituțiile triple și unele substituții duble de aminoacizi M^{pro} au condus la modificări ale EC_{50} de > 5 ori, comparativ cu tipul sălbatic. Semnificația clinică a acestor substituții trebuie aprofundată suplimentar.

Rebound-ul încărcăturii virale

Au fost observat rebound-uri post-tratament ale ARN viral nazal în Ziua 10 și/sau Ziua 14 într-un subset de participanți la care s-a administrat Paxlovid și placebo în studiul EPIC-HR, independent de simptomele de COVID-19. Incidența rebound-ului viral în EPIC-HR a fost prezentă atât în cazul participanților tratați cu Paxlovid, cât și în cazul celor netratați (placebo), însă incidența numerică a fost mai mare în brațul de tratament cu Paxlovid (6,3% față de 4,2%). Rebound-urile virale și reapariția simptomelor de COVID-19 nu au fost asociate cu progresia către o formă gravă a bolii, inclusiv spitalizare, deces sau cu apariția rezistenței.

Eficacitate clinică

Eficacitatea Paxlovid se bazează pe analiza interimară și analiza finală de susținere a EPIC-HR, un studiu de fază 2/3, randomizat, în regim dublu orb, controlat cu placebo efectuat la participanți adulți simptomatici, nespitalizați cu un diagnostic de infecție SARS-CoV-2 confirmat de laborator. Participanții eligibili au avut vârsta de 18 ani și peste cu cel puțin 1 dintre următorii factori de risc pentru progresia către boala severă: diabet, supraponderabilitate (IMC > 25 kg/m^2), boală cronică de plămâni (inclusiv astm), boală cronică a rinichilor, fumător curent, boală imunosupresivă sau tratament imunosupresiv, boală cardiovasculară, hipertensiune arterială, siclemie, tulburări de neurodezvoltare, cancer activ, dependență tehnologică legată de sănătate sau aveau vârsta de 60 de ani sau peste, indiferent de comorbidități. Participanții cu debutul simptomelor de COVID-19 de ≤ 5 zile au fost incluși în studiu. Studiul a exclus indivizi cu infecție anterioară cu COVID-19 în antecedente sau vaccinarea.

Participanții au fost randomizați (1:1) pentru a primi Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) sau placebo pe cale orală la fiecare 12 ore timp de 5 zile. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost proporția de participanți cu spitalizare legată de COVID-19 sau deces de orice cauză până în ziua 28. Analiza a fost efectuată pe setul de analiză a intenției de tratament modificate (ITm) (toți participanții tratați cu debutul simptomelor de ≤ 3 zile care la momentul inițial nu primiseră și nici nu era de așteptat să primească tratament pentru COVID-19 mAb), setul de analiză ITm1 (toți participanții tratați cu debutul simptomelor de ≤ 5 zile care la momentul inițial nu primiseră și nici nu

era de așteptat să primească tratament pentru COVID-19 cu mAb terapeutici), și setul de analiză ITm2 (toți participanții tratați cu debutul simptomelor de ≤ 5 zile).

În total, 2113 de participanți au fost randomizați pentru a primi fie Paxlovid, fie placebo. La momentul inițial, vârsta medie a fost de 45 ani, cu 12% dintre participanți cu vârsta de 65 ani și mai vârstnici (3% cu vârsta de 75 ani și mai vârstnici); 51% au fost bărbați; 71% au fost albi, 4% au fost negri sau afro-americani, 15% au fost asiatici, 41% au fost hispanici sau latinoamericani; 67% dintre participanți au avut debutul simptomelor la ≤ 3 zile înainte deinițierea tratamentului de studiu; 80% au avut un IMC ≥ 25 kg/m^2 (36% un IMC ≥ 30 kg/m^2); 11% au avut diabet zaharat; mai puțin de 1% din populația de studiu a avut imunodeficiență, 49% dintre participanți au fost serologic negativi la momentul inițial și 49% au fost serologic pozitivi. Media (DS) încărcăturii virale la momentul inițial a fost 4,71 $\log_{10}$ copii/ml (2,89); 27% dintre participanți au avut o încărcătură virală la momentul inițial de > 10^7 (copii/ml); 6,0% dintre participanți fie au primit, fie era de așteptat să primească tratament cu mAb terapeutici pentru COVID-19 la momentul randomizării și au fost excluși din analizele ITm și ITm1. Varianta primară SARS-CoV-2 în ambele brațe de tratament a fost Delta (99%), în mare parte clada 21J.

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost echilibrate între grupele cu Paxlovid și placebo.

Determinarea eficacității primare s-a bazat pe o analiză intermediară planificată a 754 de participanți din populația mITT. Reducerea riscului estimat a fost de -6,5% cu IC 95% neajustat de (-9,3%, -3,7%) și un IC 95% de (-10,92%, -2,09%) la ajustarea pentru multiplicitate. Valoarea p pe două fețe a fost < 0,0001, cu un nivel de semnificație pe două părți de 0,002.

Tabelul 5 prezintă rezultatele criteriului final principal în analiza grupei de pacienți ITm1 pentru întregul set de date la terminarea studiului.

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate la adulții nespitalizați cu COVID-19, dozați în interval de 5 zile de la debutul simptomelor, care nu au primit tratament pentru COVID-19 cu mAb la momentul inițial (setul[b] de analiză ITm1)

	Paxlovid (N=977)	**Placebo (N=989)**
Spitalizare legată de Covid-19 sau deces din orice cauză până în ziua 28		
n (%) Reducerea față de placebo [a] (IÎ 95%), %	9 (0,9%) -5,64 (-7,31, -3,97)	64 (6,5%)
Valoarea p	< 0,0001	
Mortalitatea de orice cauză până în ziua 28, %	0	12 (1,2%)

Abrevieri: IÎ = interval de încredere; COVID-19 = boala Coronavirus 2019; mAb = anticorp monoclonal; ITm1 = intenția de tratament modificată 1 (toți participanții care a fost repartizați aleatoriu la administrarea medicamentului din studiu, care au luat cel puțin 1 doză din medicament din studiu, cu cel puțin 1 vizită după momentul inițial până în Ziua 28 și care la momentul inițial nu au utilizat și nici nu era de așteptat să utilizeze tratament cu mAb împotriva COVID-19 și care au fost tratați ≤ 5 zile după debutul simptomelor de COVID-19).

a. Proporția estimată cumulată de participanți spitalizați sau decese până în ziua 28 a fost calculată pentru fiecare grupă de tratament utilizând metoda Kaplan-Meier, în care participanții fără spitalizare sau status de deces până în ziua 28 au fost cenzurați în momentul întreruperii studiului.

b. Setul de analiză a datelor a fost actualizat după excluderea ad-hoc a datelor pentru 133 de participanți din cauza unor probleme de calitate GCP

Reducerea riscului estimat a fost de -6,1% cu 95% ÎI de (-8,2%, -4,1%) la participanții cărora li s-a administrat doza în decurs de 3 zile de la debutul simptomatologiei și -4,6% cu 95% IC de (-7,4%, -1,8%) în subgrupul mITT1 de participanți cărora li s-a administrat doza în > 3 zile de la debutul simptomatologiei.

Au fost observate rezultate concordante în analiza finală a grupelor de pacienți ITm și ITm2. În total, 1318 participanți au fost incluși în analiza grupei de pacienți ITm. Ratele evenimentelor au fost 5/671 (0,75%) în grupa cu Paxlovid, și 44/647 (6,80%) în grupa cu placebo.

Tabelul 6: Progresia COVID-19 (spitalizare sau deces) până în ziua 28 la adulți simptomatici cu risc crescut de progresie spre boală severă; setul de analiză ITm1

	Paxlovid 300 mg/100 mg	**Placebo**
Număr de pacienți	N=977	N=989
Serologie negativă	n=475	n=497
Pacienți cu spitalizare sau deces[a] (%) Proporția estimată pe parcursul a 28 zile [IÎ 95%], % Reducerea estimată față de placebo (IÎ 95%)	8 (1,7%) 1,72 (0,86, 3,40) -9,79 (-12,86, -6,72)	56 (11,3%) 11,50 (8,97, 14,68)
Serologie pozitivă	n=490	n=479
Pacienți cu spitalizare sau deces[a] (%) Proporția estimată pe parcursul a 28 zile [IÎ 95%], % Reducerea estimată față de placebo (IÎ 95%)	1 (0,2%) 0,20 (0,03, 1,44) -1,5 (-2,70, -0,25)	8 (1,7%) 1,68 (0,84, 3,33)

Abrevieri: IÎ= interval de încredere; COVID-19=boala Coronavirus 2019; ITm1=intenția de tratament modificată 1 (toți participanții care au fost repartizați aleatoriu la administrarea medicamentului de studiu, care au luat cel puțin 1 doză din intervenția de studiu, care la momentul inițial nu au primit nici nu era de așteptat să primească tratament cu anticorpi monoclonali terapeutici împotriva COVID-19 și care au fost tratați ≤ 5 zile după debutul simptomelor de COVID-19).
Seropozitivitatea a fost definită dacă rezultatele au fost pozitive la un test serologic imunologic specific pentru anticorpii gazdă fie la proteina virală S sau la proteina virală N.
Este prezentată diferența dintre proporțiile din cele 2 grupe de tratament și intervalele lor de încredere 95% pe baza aproximării normale a datelor.
a. Spitalizare legată de COVID-19 sau deces de orice cauză.

Rezultatele de eficacitate pentru ITm1 au fost concordante în cadrul subgrupelor de participanți inclusiv vârsta (≥ 65 ani) și IMC (IMC > 25 și IMC > 30) și diabetul.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Paxlovid la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul COVID-19 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica nirmatrelvir/ritonavir a fost studiată la participanți sănătoși și la participanți cu formă de COVID-19 ușoară până la moderată.

Ritonavir este administrat cu nirmatrelvir ca intensificator farmacocinetic care duce la concentrații sistemice mai mari de nirmatrelvir și timp de înjumătățire mai mare pentru nirmatrelvir.

După doze repetate de nirmatrelvir/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg și 500 mg/100 mg administrate de două ori pe zi, creșterea expunerii sistemice în starea de echilibru pare să fie mai mică decât proporțional cu doza. Dozări multiple în timp de 10 zile au atins starea de echilibru în ziua 2, cu o acumulare de aproximativ 2 ori. Expunerile sistemice în ziua 5 au fost similare cu ziua 10 în cadrul tuturor dozelor.

Absorbție

După administrarea orală de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg după o singură doză, media geometrică a C_{max} și a ASC_{inf} pentru nirmatrelvir în starea de echilibru a fost de 2,21 µg/ml și respectiv

23,01 µg*h/ml. Timpul mediu până la C_{max} (T_{max}) a fost de 3,00 ore. Media aritmetică a timpului de înjumătățire pentru eliminarea terminală a fost de 6,1 ore.

După administrarea orală de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg după o singură doză, media geometrică a C_{max} și ASC_{inf} pentru ritonavir a fost de 0,36 µg/ml și respectiv 3,60 µg*h/ml. Timpul mediu până la C_{max} (T_{max}) a fost de 3,98 ore. Media aritmetică a timpului de înjumătățire pentru eliminarea terminală a fost de 6,1 ore.

Efectul alimentelor asupra absorbției orale
Dozarea cu o masă cu conținut crescut de grăsimi a crescut expunerea la nirmatrelvir (o creștere de aproximativ 61% a mediei C_{max} și o creștere de 20% a mediei ASC_{last}) față de condițiile de repaus alimentar după administrarea de comprimate de 300 mg nirmatrelvir (2 × 150 mg)/100 mg ritonavir).

Distribuție

Legarea de proteine a nirmatrelvir în plasma umană este de aproximativ 69%.

Legarea de proteine a ritonavir în plasma umană este de aproximativ 98 – 99%.

Metabolizare

Studiile *in vitro* care au evaluat nirmatrelvir fără ritonavir concomitent sugerează că nirmatrelvir este metabolizat în principal de citocromul P450 (CYP) 3A4. Totuși, administrarea nirmatrelvir cu ritonavir inhibă metabolismul nirmatrelvir. În plasmă, singura entitate observată legată de medicament a fost nirmatrelvir nemodificat. Au fost observați metaboliți minori ai oxidării în fecale și urină.

Studiile *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani au demonstrat că CYP3A este izoforma majoră implicată în metabolismul ritonavirului, deși CYP2D6 contribuie, de asemenea, la formarea metabolitului de oxidare M–2.

Eliminare

Calea principală de eliminare a nirmatrelvir atunci când este administrat cu ritonavir a fost excreția renală a medicamentului intact. Aproximativ 49,6% și 35,3% din doza administrată de nirmatrelvir 300 mg a fost recuperată din urină și respectiv din fecale. Nirmatrelvir a fost entitatea predominantă legată de medicament cu cantități mici de metaboliți care provin din reacțiile de hidroliză în produșii de excreție. În plasmă, singura entitate cuantificabilă legată de medicament a fost nirmatrelvir nemodificat.

Studiile efectuate la om cu ritonavir radiomarcat au demonstrat că eliminarea ritonavir s-a făcut în principal pe calea sistemului hepatobiliar; aproximativ 86% și marcajul radioactiv a fost recuperat din fecale, o parte din acesta fiind de așteptat să fie ritonavir neabsorbit.

Grupe specifice de pacienți

Vârstă și sex
Farmacocinetica nirmatrelvir/ritonavir în funcție de vârstă și sex nu a fost evaluată.

Grupe rasiale sau etnice
Expunerea sistemică la participanții japonezi a fost numeric mai scăzută, dar nu diferită clinic în mod semnificativ față de cea a participanților occidentali.

Insuficiență renală
Comparativ cu participanții sănătoși din grupul de control fără insuficiență renală, C_{max} și ASC ale nirmatrelvir la pacienții cu insuficiență renală ușoară au fost cu 30% și 24% mai mari, la pacienții cu insuficiență renală moderată au fost cu 38% și 87% mai mari, și la pacienții cu insuficiență renală severă au fost cu 48% și respectiv 204% mai mari.

Insuficiență renală severă, inclusiv cei care au nevoie de hemodializă
Farmacocinetica nirmatrelvir la participanții cu COVID-19 forma ușoară până la moderată și insuficiență renală severă (RFGe< 30 ml/min), care fie necesită hemodializă (n=12) sau care nu necesită hemodializă (n=2), a fost evaluată după administrarea de 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir o dată în Ziua 1, urmată de 150 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir o dată pe zi în Zilele 2 – 5, pentru un total de 5 doze.

În timpul unei sesiuni de hemodializă de 4 ore, aproximativ 6,9% din doza de nirmatrelvir a fost eliminată prin dializă. Clearance-ul hemodializei a fost de 1,83 l/oră.

Simulările pe bază de modele farmacocinetice populaționale au arătat că administrarea de 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir o dată în Ziua 1, urmată de 150 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir o dată pe zi în Zilele 2 – 5 la participanții cu insuficiență renală severă a dus la expuneri comparabile în Ziua 1 și la starea de echilibru (ASC_{0-24} și C_{max}) cu cele observate la participanții cu funcție renală normală cărora li s-a administrat 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir de două ori pe zi timp de 5 zile.

Insuficiență hepatică
Comparativ cu participanții sănătoși din grupul de control fără insuficiență hepatică, farmacocinetica nirmatrelvir la participanții cu insuficiență hepatică moderată nu a fost semnificativ diferită. Rata ajustată a mediei geometrice (IÎ 90%) a ASC_{inf} și C_{max} ale nirmatrelvir comparând insuficiență hepatică moderată (test) cu funcția hepatică normală (referință) a fost 98,78% (70,65%, 138,12%) și respectiv 101,96% (74,20%, 140,11%).

Nirmatrelvir /ritonavir nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Mamele care alăptează
După 3 doze de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg, administrate de două ori pe zi la 8 femei sănătoase care alăptează, în condiții alimentare bogate în grăsimi și calorii, atât nirmatrelvir, cât și ritonvair au fost excretate în laptele matern. Rapoartele lapte/plasmî estimate pentru C_{max} și ASC au fost de 0,27 și respectiv 0,26 pentru nirmatrelvir și 0,06 și respectiv 0,07 pentru ritonavir.

<u>Studii privind interacțiunile efectuate cu nirmatrelvir/ritonavir</u>

CYP3A4 a fost principala cale care a contribuit la metabolismul oxidativ al nirmatrelvir, atunci când nirmatrelvir a fost testat singur pe microzomi hepatici umani. Ritonavir este un inhibitor al CYP3A și determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale nirmatrelvir și ale altor medicamente care sunt metabolizate în principal de CYP3A. Deși este administrat concomitent cu ritonavir ca potențator farmacocinetic, există potențial ca inhibitorii sau inductorii puternici să modifice farmacocinetica nirmatrelvir.

Nirmatrelvir nu inhibă reversibil CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 sau CYP1A2 *in vitro* la concentrațiile relevante clinic. Rezultatele studiilor *in vitro* au arătat că nirmatrelvir poate fi inductor al CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 și CYP2C9. Relevanța clinică nu este cunoscută.
Pe baza datelor *in vitro*, nirmatrelvir are un potențial scăzut de a inhiba BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 și OCT2. Există un potențial ca nirmatrelvir să inhibe MDR1, și OATP1B1 la concentrații relevante clinic.

Efectul asupra farmacocineticii nirmatrelvir/ritonavir a fost evaluat cu itraconazol (inhibitor al CYP3A) și carbamazepină (inductor al CYP3A). Rapoartele test/referință ale mediilor geometrice ajustate pentru ASC_{inf} și C_{max} nirmatrelvir au fost de 44,50% și, respectiv, 56,82%, în urma utilizării concomitente de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg cu doze repetate de carbamazepină cu administrare orală. Rapoartele test/referință ale mediilor geometrice ajustate pentru ASC_{tau} și C_{max} nirmatrelvir au fost de 138,82% și, respectiv, 118,57% când nirmatrelvir/ritonavir a fost administrat concomitent cu doze repetate de itraconazol, față de nirmatrelvir/ritonavir administrat în monoterapie.

Efectul nirmatrelvir/ritonavir asupra altor medicamente a fost evaluat cu midazolam (substrat al CYP3A), dabigatran (substrat al P-gp) și rosuvastatină (substrat al OATP1B1). Rapoartele test/referință ale mediilor geometrice ajustate pentru midazolam ASC_{inf} și C_{max} au fost de 1430,02% și, respectiv, 368,33% când midazolam a fost administrat concomitent cu doze repetate de nirmatrelvir/ritonavir, față de midazolam administrat în monoterapie. Rapoartele test/referință ale mediilor geometrice ajustate pentru dabigatran ASC_{inf} și C_{max} au fost de 194,47% și, respectiv, 233,06%, în urma administrării dabigatran cu doze repetate de nirmatrelvir/ritonavir, față de dabigatran administrat în monoterapie. Rapoartele test/referință ale mediilor geometrice ajustate pentru rosuvastatină ASC_{inf} și C_{max} au fost de 131,18% șirespectiv, 212,44% când rosuvastatina a fost administrată concomitent cu doze repetate de nirmatrelvir/ritonavir, față de rosuvastatină administrată în monoterapie.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii non-clinice de siguranță cu nirmatrelvir în asociere cu ritonavir.

Nirmatrelvir

Studiile de toxicitate cu doză repetată și de genotoxicitate nu au evidențiat niciun risc datorat nirmatrelvir. Nu au fost observate niciun fel de reacții adverse în studiile de fertilitate, dezvoltare embrio-fetală sau de dezvoltare pre și postnatală la șobolani. Un studiu la iepuroaice gestante a arătat o scădere adversă a greutății corporale fetale, în absența toxicității materne semnificative. Expunerea sistemică (ASC_{24}) la iepuri la doza maximă fără efecte adverse asupra greutății corporale fetale a fost estimată ca fiind de aproximativ 3 ori mai mare decât expunerea umană la doze terapeutice de Paxlovid.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu nirmatrelvir.

Ritonavir

Studiile de toxicitate cu doză repetată cu ritonavir la animale au identificat principalele organe țintă precum ficatul, retina, glanda tiroidă și rinichii. Modificările hepatice au implicat elemente hepatocelulare, biliare și fagocitare, și au fost însoțite de creșteri ale enzimelor hepatice. Hiperplazia epiteliului pigmentar retinian și degenerarea retiniană au fost observate la toate studiile la rozătoare efectuate cu ritonavir, dar nu au fost observate la câini. Dovezile ultrastructurale sugerează că aceste modificări retiniene pot fi secundare fosfolipidozei. Totuși, studiile clinice nu au pus în evidență nicio dovadă de modificări oculare induse de medicament la om. Toate modificările tiroidiene au fost reversibile la întreruperea ritonavirului. Investigațiile clinice la om nu au demonstrat modificarea semnificativă clinic a testelor funcției tiroidiene. La șobolani au fost observate modificări renale, inclusiv degenerare tubulară, inflamație cronică și proteinurie, și sunt considerate ca fiind atribuibile bolilor spontane specifice speciei. În plus, în studiile clinice nu au fost observate anomalii renale semnificative clinic.

Studiile de genotoxicitate nu au evidențiat niciun risc datorat ritonavir. Studiile de carcinogeneză pe termen lung cu ritonavir efectuate la șoareci și șobolani au evidențiat potențial tumorigen specific pentru aceste specii, dar sunt privite ca fiind fără relevanță la om.

Ritonavir nu a produs niciun efect asupra fertilității la șobolani. Toxicitatea asupra dezvoltării observată la șobolani (embrio-letalitate, scăderea greutății corporale fetale și întârzierea osificării și modificările viscerale, inclusiv întârzierea coborârii testiculare) a apărut în principal la un dozaj toxic matern. Toxicitatea asupra dezvoltării la iepuri (embrio-letalitate, scăderea dimensiunilor puiului de iepure abia fătat și scăderea greutății fetale) a apărut la dozajul toxic matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nirmatrelvir comprimate filmate

Nucleul comprimatului
Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal
Stearil fumarat de sodiu

Stratul filmat
Hidroxipropil metilceluloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol/ polietilenglicol (E1521)
Oxid roșu de fer (E172)

Ritonavir comprimate filmate

Nucleul comprimatului
Copovidonă
Laurat de sorbitan
Dioxid de siliciu coloidal, anhidru (E551)
Hidrogen fosfat de calciu
Stearil fumarat de sodiu

Stratul filmat
Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol/ polietilenglicol (E1521)
Hidroxipropil celuloză (E463)
Talc (E553b)
Dioxid de siliciu coloidal, anhidru (E551)
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din folie de OPA/Al/PVC.

Blister de tip card pentru doze de două ori pe zi

Ambalaj cu 5 blistere de tip card, fiecare conținând 4 comprimate de nirmatrelvir și 2 comprimate de ritonavir pentru doza de dimineața și doza de seara (în total 30 de comprimate).

Blister de tip card pentru o doză pe zi

Ambalaj cu un blister de tip card cu 11 comprimate. Blisterul de tip card conține 6 comprimate de nirmatrelvir și 5 comprimate de ritonavir pentru doza cu administrare o dată pe zi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1625/001
EU/1/22/1625/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 Ianuarie 2022
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 Noiembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

2 Mai 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.