

Le presenti sono raccomandazioni d'uso fornite da Pfizer AG (non autorizzate da Swissmedic) al personale sanitario in relazione a Paxlovid™ (nirmatrelvir [PF-07321332]/ritonavir), non ancora valutato da Swissmedic e pertanto non omologato da Swissmedic. In base all'art. 21 comma 1 dell'Ordinanza 3 sui provvedimenti per combattere il coronavirus (COVID-19), i medicinali per il trattamento della COVID-19 possono essere immessi in commercio immediatamente dopo che è stata presentata una domanda di omologazione presso Swissmedic. Ciò vale per la durata della valutazione da parte di Swissmedic e fino alla decisione in merito all'omologazione.

Aggiornato da Pfizer AG il 15.02.2022.

▼ Questo medicamento è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò consente una rapida identificazione delle nuove conoscenze in materia di sicurezza. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare un nuovo o serio effetto collaterale sospetto. Per indicazioni a proposito della segnalazione di effetti collaterali, cfr. la rubrica «Effetti indesiderati».

Paxlovid™

Composizione

Principi attivi

PF-07321332 (corrisponde alla sostanza con il nome chimico:

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-((3S)-2-ossopirrolidin-3-il)etil)-3-((2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoracetammido)butanoil)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]esano-2-carbossamide); ritonavirum.

Sostanze ausiliarie

PF-07321332

Lactosum monohydricum (185 mg), cellulose microcrystallinum, carmellosum natricum, silica colloidalis, natrii stearyl fumaras, hypromellose, titani dioxidum, macrogolum, ferrum oxydatum rubrum.

Ritonavir

Copovidonum, sorbitani laurus, silica colloidalis anhydrica, calcii hydrogenophosphas anhydricus, natrii stearyl fumaras, hypromellose, titani dioxidum, macrogolum, hydroxypropylcellulose, talcum, polysorbatum 80.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

PF-07321332

Compressa rivestita con film.

1 compressa rivestita con film di PF-07321332 contiene 150 mg di PF-07321332.

Compressa ovale di colore rosa, di circa 17.6 mm di lunghezza e 8.6 mm di larghezza, con impresso «PFE» su un lato e «3CL» sull'altro.

Contenuto totale di sodio per compressa rivestita con film: 0.99 mg.

Ritonavir

Compressa rivestita con film.

1 compressa rivestita con film di ritonavir contiene 100 mg di ritonavir.

Compressa a forma di capsula di colore da bianco a biancastro, di circa 17.1 mm di lunghezza e 9.1 mm di larghezza, con impresso «H» su un lato e «R9» sull'altro.

Indicazioni/possibilità d'impiego

Paxlovid è impiegato per il trattamento della malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti che non necessitano di somministrazione supplementare di ossigeno e che sono a rischio elevato di decorso grave della COVID-19 (cfr. «Efficacia clinica»).

Posologia/impiego

Le confezioni di Paxlovid contengono compresse rivestite con film di PF-07321332 e di ritonavir.

Il blister giornaliero contiene due parti separate, ciascuna contenente due compresse di PF-07321332 e una compressa di ritonavir; ciò corrisponde alla dose giornaliera standard.

Posologia abituale

La posologia raccomandata è di 300 mg di PF-07321332 (due compresse da 150 mg ciascuna) e 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg), da assumere in concomitanza ogni 12 ore per un periodo di 5 giorni.

Paxlovid deve essere somministrato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 5 giorni dall'esordio dei sintomi. Si raccomanda di completare per intero il trattamento di 5 giorni anche qualora il paziente debba essere ospedalizzato a causa di una COVID-19 grave o critica.

Se il paziente dimentica una dose di Paxlovid entro 8 ore dall'orario di assunzione abituale, deve assumerla il prima possibile e proseguire con il normale schema posologico. Se il paziente dimentica una dose per più di 8 ore, deve saltare la dose dimenticata e assumere invece la dose successiva all'orario regolare. Il paziente non deve raddoppiare la dose per compensare una dose dimenticata.

Istruzioni posologiche speciali

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Non è necessario alcun adeguamento della dose nei pazienti con disturbi della funzionalità epatica lievi (Child-Pugh classe A) o moderati (Child-Pugh classe B).

Paxlovid non deve essere usato in pazienti con gravi disturbi della funzionalità epatica (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali» e «Farmacocinetica»).

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Non è necessario alcun adeguamento della dose nei pazienti con lievi disturbi della funzionalità renale (eGFR ≥ 60 - < 90 ml/min).

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

Paxlovid non deve essere usato in pazienti con gravi disturbi della funzionalità renale [eGFR < 30 ml/min, inclusi i pazienti con nefropatia allo stadio terminale (*End Stage Renal Disease* = ESRD) in emodialisi] (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali» e «Farmacocinetica»).

Da tenere in particolare considerazione in pazienti con disturbi della funzionalità renale moderati

Il blister giornaliero contiene due parti separate, ciascuna contenente due compresse di PF-07321332 e una compressa di ritonavir; ciò corrisponde alla dose giornaliera standard. I pazienti con disturbi della funzionalità renale moderati devono essere specificamente avvisati che devono assumere una sola compressa di PF-07321332 insieme alla compressa di ritonavir ogni 12 h.

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni finora non sono state dimostrate. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con altre patologie primarie

Trattamento concomitante con terapie contenenti ritonavir o cobicistat

Non è necessario alcun adeguamento della dose di Paxlovid.

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

I pazienti cui è stata diagnosticata un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o da virus dell'epatite C (HCV) e che ricevono una terapia con ritonavir o cobicistat devono proseguire la terapia come indicato.

Modo di somministrazione

Uso orale.

PF-07321332 deve essere assunto insieme a ritonavir. La mancata assunzione di PF-07321332 correttamente insieme a ritonavir determina livelli plasmatici di PF-07321332 insufficienti a raggiungere l'effetto terapeutico desiderato.

Paxlovid può essere assunto con un pasto o indipendentemente dai pasti. Le compresse devono essere ingerite intere e non devono essere masticate, spezzate o frantumate, poiché attualmente non ci sono dati disponibili al riguardo.

Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o a una delle sostanze ausiliarie menzionate nella rubrica «Composizione».

Medicamenti con clearance fortemente dipendente dal CYP3A e per i quali concentrazioni elevate sono associate a reazioni gravi e/o potenzialmente letali.

Medicamenti che sono potenti induttori del CYP3A, per i quali concentrazioni plasmatiche di PF-07321332/ritonavir fortemente ridotte possono essere associate alla potenziale perdita della risposta virologica e al possibile sviluppo di resistenza.

La terapia con Paxlovid non deve essere avviata immediatamente dopo l'interruzione di uno dei seguenti medicinali, poiché ciò ritarda l'insorgenza dell'effetto dell'induttore del CYP3A recentemente interrotto (cfr. «Interazioni»).

I medicinali elencati di seguito sono a titolo orientativo, non rappresentano un elenco completo di tutti i medicinali controindicati insieme a Paxlovid.

- Antagonista dei recettori α_1 -adrenergici: alfuzosina
- Analgesici: petidina, piroxicam, propossifene*
- Medicamenti antianginosi: ranolazina
- Antitumorali: neratinib, venetoclax
- Antiaritmici: amiodarone, bepridil*, dronedaron, encainide*, flecanide*, propafenone*, chinidina*

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

- Antibiotici: acido fusidico, rifampicina
- Anticonvulsivanti: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina
- Medicamenti antigottosi: colchicina
- Antistaminici: astemizolo*, terfenadina*
- Antipsicotici/neurolettici: lurasidone, clozapina, pimozide*, quetiapina
- Derivati dell'ergotamina: diidroergotamina*, ergometrina*, ergotamina, metilergometrina
- Medicamenti che influiscono sulla motilità GI: cisapride*
- Preparati erboristici: erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)
- Principi attivi che modificano i lipidi:
 - o Inibitori della HMG CoA-reduttasi: lovastatina*, simvastatina
 - o Inibitori della proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi (MTTP): lomitapide*
- Inibitori della PDE5: avanafil, sildenafil, vardenafil
- Sedativi/ipnotici: clorazepato*, diazepam, estazolam*, flurazepam, midazolam orale e triazolam

* non omologato in Svizzera

Avvertenze e misure precauzionali

Rischio di effetti collaterali gravi dovuti a interazioni con altri medicinali

L'avvio di un trattamento con Paxlovid, un inibitore del CYP3A, in pazienti che ricevono medicinali metabolizzati dal CYP3A o l'inizio di una terapia con medicinali metabolizzati dal CYP3A in pazienti che già ricevono Paxlovid può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati dal CYP3A.

L'uso di medicinali che inibiscono o inducono il CYP3A può rispettivamente aumentare o ridurre la concentrazione di Paxlovid.

Le potenziali conseguenze di tali interazioni possono essere:

- effetti collaterali clinicamente significativi con conseguenze potenzialmente gravi, potenzialmente letali o fatali dovute all'aumentata esposizione ai medicinali somministrati in concomitanza;
- effetti collaterali clinicamente significativi dovuti all'aumentata esposizione a Paxlovid;
- perdita dell'effetto terapeutico di Paxlovid e possibile sviluppo di resistenza virale.

Nella Tabella 1 sono elencati i medicinali controindicati per l'uso concomitante con PF-07321332/ritonavir o che portano a interazioni significative (cfr. «Interazioni»). Prima e durante la terapia con Paxlovid devono essere considerate le potenziali interazioni con altri medicinali.

Durante la terapia con Paxlovid occorre verificare l'uso concomitante di altri medicinali e i pazienti

devono essere monitorati per gli eventuali effetti collaterali associati ai medicinali somministrati in concomitanza.

Gravi disturbi della funzionalità renale

Non sono disponibili dati clinici per i pazienti con gravi disturbi della funzionalità renale (inclusi i pazienti con ESRD). In base ai dati di farmacocinetica (cfr. «Farmacocinetica»), l'uso di Paxlovid in pazienti con gravi disturbi della funzionalità renale potrebbe portare a un sovradosaggio con potenziale tossicità. Al momento attuale non è possibile fornire alcuna raccomandazione circa un adeguamento della dose, poiché gli studi corrispondenti sono ancora in corso. Pertanto, Paxlovid non deve essere usato in pazienti con gravi disturbi della funzionalità renale (eGFR <30 ml/min, inclusi i pazienti con ESRD in emodialisi).

Gravi disturbi della funzionalità epatica

Non sono disponibili dati di farmacocinetica e clinici in pazienti con gravi disturbi della funzionalità epatica. Pertanto, Paxlovid non deve essere usato in pazienti con gravi disturbi della funzionalità epatica.

Epatotossicità

In pazienti trattati con ritonavir si sono manifestati aumenti dei valori delle transaminasi epatiche, nonché epatite clinica e ittero. Pertanto, Paxlovid deve essere usato con cautela in pazienti con preesistenti patologie epatiche, alterazioni degli enzimi epatici o epatite.

Rischio di sviluppo di resistenza all'HIV-1

A causa della somministrazione concomitante di PF-07321332 e ritonavir, nei soggetti con infezione da HIV-1 non controllata o non diagnosticata può sussistere il rischio di sviluppo di resistenza agli inibitori della proteasi dell'HIV.

Sostanze ausiliarie di particolare interesse

Le compresse rivestite con film di PF-07321332 contengono lattosio monoidrato come sostanza ausiliaria. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Le compresse rivestite con film di PF-07321332 e ritonavir contengono meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè sono essenzialmente «senza sodio».

Interazioni

Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) è un inibitore del CYP3A e può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati principalmente dal CYP3A. I medicinali metabolizzati in misura particolarmente elevata dal CYP3A e che presentano un elevato metabolismo di primo passaggio sembrano essere più suscettibili di aumenti consistenti delle esposizioni quando usati in concomitanza con PF-07321332/ritonavir. Pertanto, è controindicato l'uso concomitante di PF-07321332/ritonavir con medicinali con clearance fortemente dipendente dal CYP3A per i quali concentrazioni plasmatiche elevate sono associate a reazioni gravi e/o potenzialmente letali (cfr. Tabella 1).

Ritonavir ha un'elevata affinità per varie isoforme del citocromo P450 (CYP) e può inibire l'ossidazione nel seguente ordine: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir ha un'elevata affinità per la P-glicoproteina (P-gp) e può inibire questo trasportatore. Ritonavir può indurre la glucuronidazione e l'ossidazione da parte di CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, potenziando così la biotrasformazione di alcuni medicinali metabolizzati attraverso queste vie metaboliche, il che può portare a una minore esposizione sistemica a tali medicinali e quindi ridurre o abbreviare il loro effetto terapeutico.

L'uso concomitante di altri substrati del CYP3A4 (cfr. Tabella 1) che possono portare a interazioni potenzialmente significative deve essere considerato solo se il beneficio supera i rischi.

PF-07321332 e ritonavir sono substrati del CYP3A; pertanto, i medicinali che inducono il CYP3A possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di PF-07321332 e ritonavir e ridurre l'effetto terapeutico di Paxlovid.

Come misura conservativa, le interazioni che riguardano ritonavir nell'infezione cronica da HIV (600 mg BID se originariamente utilizzato come agente antiretrovirale e 100 mg BID se attualmente utilizzato come potenziatore farmacocinetico con agenti antiretrovirali) devono essere applicate anche per Paxlovid. Gli studi futuri consentiranno forse di adattare le raccomandazioni sulle interazioni farmacologiche alla durata del trattamento di 5 giorni di Paxlovid.

I medicinali elencati nella Tabella 1 sono a titolo orientativo. Non rappresentano un elenco completo di tutti i medicinali controindicati insieme a o che interagiscono con PF-07321332/ritonavir.

Tabella 1: interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

<i>Classe del medicamento</i>	<i>Principio attivo all'interno della classe del medicamento (variazione dell'AUC o della C_{max})</i>	<i>Commento</i>
Antagonista dei recettori α_1 -adrenergici	↑Alfuzosina	Aumenti delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina possono portare a grave ipotensione e sono pertanto controindicati (cfr. «Controindicazioni»).
Derivati dell'anfetamina	↑Anfetamina	È probabile che ritonavir, dosato per il trattamento antiretrovirale, inibisca il CYP2D6 e si prevede pertanto che aumenti le concentrazioni di anfetamina e dei suoi derivati. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti indesiderati quando questi medicinali sono somministrati insieme a Paxlovid.
Analgesici	↑Buprenorfina (57%, 77%), ↑Norbuprenorfina (33%, 108%)	L'aumento dei livelli plasmatici di buprenorfina e del suo metabolita attivo non ha portato a cambiamenti farmacodinamici clinicamente significativi in una popolazione di pazienti tolleranti agli oppioidi. Pertanto, un adeguamento della dose di buprenorfina potrebbe non essere necessario quando i due principi attivi sono somministrati insieme.
	↑Petidina, ↑Piroxicam, ↑Propossifene*	Aumenti delle concentrazioni plasmatiche di norpetidina, piroxicam e propossifene possono portare a grave depressione respiratoria o anomalie ematologiche e sono pertanto controindicati (cfr. «Controindicazioni»).
	↑Fentanil	Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico, inibisce il CYP3A4 e pertanto è probabile che aumenti le concentrazioni plasmatiche del fentanil. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e indesiderati (inclusa la depressione respiratoria) quando il fentanil è somministrato in concomitanza con il ritonavir.
	↓Metadone (36%, 38%)	In caso di somministrazione concomitante con ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico, a causa dell'induzione della glucuronidazione può essere necessaria una dose più alta di metadone. Un adeguamento della dose deve essere considerato in base alla risposta clinica del paziente alla terapia con metadone.
	↓Morfina	I livelli di morfina possono essere ridotti a causa dell'induzione della glucuronidazione da parte di ritonavir somministrato in concomitanza come potenziatore farmacocinetico.
Medicamenti antianginosi	↑Ranolazina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, è prevedibile un aumento della concentrazione di ranolazina. La somministrazione concomitante con

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

Classe del medicamento	Principio attivo all'interno della classe del medicamento (variazione dell'AUC o della C _{max})	Commento
		ranolazina è controindicata (cfr. «Controindicazioni»).
Antiaritmici	<p>↑Amiodarone, ↑Bepridil*, ↑Dronedarone, ↑Encainide*, ↑Flecainide*, ↑Propafenone*, ↑Chinidina*</p> <p>↑Digossina</p>	<p>È probabile che la somministrazione concomitante di ritonavir porti a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di amiodarone, bepridile, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone e chinidina ed è pertanto controindicata (cfr. «Controindicazioni»).</p> <p>Questa interazione potrebbe essere riconducibile a un'alterazione dell'efflusso di digossina mediato dalla P-gp da parte di ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico.</p>
Antiasmatici	↓Teofillina (43%, 32%)	In caso di somministrazione concomitante con ritonavir, a causa dell'induzione del CYP1A2 può essere necessaria una dose più alta di teofillina.
Antitumorali	<p>↑Afinib</p> <p>↑Abemaciclib</p> <p>↑Apalutamide</p>	<p>Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa della proteina di resistenza del cancro alla mammella (BCRP) e dell'inibizione acuta della P-gp da parte di ritonavir. L'entità dell'aumento dell'AUC e della C_{max} dipende dal momento in cui viene somministrato ritonavir. Si raccomanda cautela nella somministrazione di afinib con Paxlovid (cfr. l'informazione professionale di afinib). Monitoraggio degli effetti collaterali di afinib.</p> <p>Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir. La somministrazione concomitante di abemaciclib e Paxlovid deve essere evitata. Se la somministrazione concomitante di abemaciclib e Paxlovid è ritenuta inevitabile, occorre fare riferimento alle raccomandazioni per l'adeguamento della dose contenute nell'informazione professionale di abemaciclib. Monitoraggio degli effetti collaterali di abemaciclib.</p> <p>Apalutamide è un induttore da moderato a potente del CYP3A4, il che può portare a una ridotta esposizione a PF-07321332/ritonavir e alla potenziale perdita della risposta virologica. Inoltre, le concentrazioni sieriche di apalutamide possono essere aumentate in caso di somministrazione concomitante con ritonavir, il che può portare a eventi indesiderati gravi, incluse le crisi convulsive. L'uso concomitante di Paxlovid con apalutamide non è consigliato.</p>

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

<i>Classe del medicamento</i>	<i>Principio attivo all'interno della classe del medicamento (variazione dell'AUC o della C_{max})</i>	<i>Commento</i>
	↑Ceritinib	Le concentrazioni sieriche di ceritinib possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di ritonavir. Si deve usare cautela nella somministrazione di ceritinib con Paxlovid. Per le raccomandazioni sull'adeguamento del dosaggio, cfr. l'informazione professionale di ceritinib. Monitoraggio degli effetti collaterali di ceritinib.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vincristina, ↑Vinblastina	Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate in caso di somministrazione concomitante con ritonavir, il che può portare a un'aumentata incidenza di eventi indesiderati gravi.
	↑Encorafenib	Le concentrazioni sieriche di encorafenib possono essere aumentate in caso di somministrazione concomitante con ritonavir, il che può aumentare il rischio di tossicità, incluso il rischio di eventi indesiderati gravi come il prolungamento dell'intervallo QT. La somministrazione concomitante di encorafenib e ritonavir deve essere evitata. Se il beneficio supera il rischio ed è necessario utilizzare ritonavir, i pazienti devono essere attentamente monitorati per la loro sicurezza.
	↑Fostamatinib	La somministrazione concomitante di fostamatinib con ritonavir può aumentare l'esposizione al metabolita di fostamatinib R406, il che può portare a eventi indesiderati dose-dipendenti come epatotossicità, neutropenia, ipertensione o diarrea. Per le raccomandazioni sulla riduzione della dose al manifestarsi di tali eventi, fare riferimento all'informazione professionale di fostamatinib.
	↑Ibrutinib	Le concentrazioni sieriche di ibrutinib possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, il che può portare a un rischio aumentato di tossicità, incluso il rischio di sindrome da lisi tumorale. La somministrazione concomitante di ibrutinib e ritonavir deve essere evitata. Se il beneficio supera il rischio ed è necessario utilizzare ritonavir, si deve ridurre la dose di ibrutinib a 140 mg e monitorare attentamente il paziente per la tossicità.
	↑Neratinib	Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir. L'uso concomitante di neratinib con Paxlovid è

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

Classe del medicamento	Principio attivo all'interno della classe del medicamento (variazione dell'AUC o della C _{max})	Commento
	↑Venetoclax	<p>controindicato a causa di possibili reazioni gravi e/o potenzialmente letali, inclusa l'epatotossicità. (cfr. «Controindicazioni»).</p> <p>Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, il che può portare a un rischio aumentato di una sindrome da lisi tumorale durante la fase di run-in e di titolazione, motivo per cui venetoclax è controindicato (cfr. «Controindicazioni» e l'informazione professionale di venetoclax). Nei pazienti che hanno completato la fase di titolazione e che ricevono una dose giornaliera di venetoclax costante, la dose di venetoclax deve essere ridotta almeno del 75%, se trattati con potenti inibitori del CYP3A. (Per le istruzioni posologiche, cfr. l'informazione professionale di venetoclax).</p>
Anticoagulanti	↑Rivaroxaban (153%, 53%) ↑Vorapaxar Warfarin, ↑↓S-warfarin (9%, 9%), ↓↔R-warfarin (33%)	<p>L'inibizione del CYP3A e della P-gp porta a un aumento dei livelli plasmatici e degli effetti farmacodinamici di rivaroxaban, che possono portare a un aumento del rischio di sanguinamento. Pertanto, l'uso di ritonavir non è consigliato nei pazienti che ricevono rivaroxaban.</p> <p>Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir. La somministrazione concomitante di vorapaxar con Paxlovid non è consigliata (occorre fare riferimento all'informazione professionale di vorapaxar).</p> <p>L'induzione del CYP1A2 e CYP2C9 porta a livelli ridotti di R-warfarin, mentre si osservano effetti farmacocinetici lievi su S-warfarin quando somministrato in concomitanza con ritonavir. Livelli ridotti di R-warfarin possono portare a una ridotta anticoagulazione, pertanto si raccomanda di monitorare i parametri della coagulazione quando warfarin è somministrato insieme a ritonavir.</p>
Anticonvulsivanti	Carbamazepina, Fenobarbitale, Fenitoina ↓Divalproex, ↓Lamotrigina, ↓Fenitoina	<p>Carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina sono potenti induttori del CYP3A4, il che può portare a una ridotta esposizione a PF-07321332/ritonavir e alla potenziale perdita della risposta virologica. L'uso concomitante di carbamazepina, fenobarbitale o fenitoina con Paxlovid è controindicato (cfr. «Controindicazioni»).</p> <p>Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico, induce l'ossidazione da parte del CYP2C9 e la glucuronidazione e</p>

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

<i>Classe del medicamento</i>	<i>Principio attivo all'interno della classe del medicamento (variazione dell'AUC o della C_{max})</i>	<i>Commento</i>
		<p>pertanto è probabile che riduca le concentrazioni plasmatiche degli anticonvulsivanti. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici o degli effetti terapeutici quando questi medicinali sono somministrati insieme a ritonavir. Fenitoina può ridurre i livelli sierici di ritonavir.</p>
Antidepressivi	<p>↑Amitriptilina, ↑Fluoxetina, ↑Imipramina, ↑Nortriptilina, ↑Paroxetina, ↑Sertralina</p> <p>↑Desipramina (145%, 22%)</p>	<p>È probabile che ritonavir, somministrato come agente antiretrovirale, inibisca il CYP2D6 e si prevede pertanto che aumenti le concentrazioni di imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e indesiderati quando questi medicinali sono somministrati in concomitanza con dosi antiretrovirali di ritonavir (cfr. «Interazioni»).</p> <p>L'AUC e la C_{max} del metabolita 2-idrossi erano diminuite rispettivamente del 15% e del 67%. Si raccomanda di ridurre la dose di desipramina in caso di somministrazione concomitante con ritonavir.</p>
Medicamenti antigottosi	↑Colchicina	<p>Si prevede che le concentrazioni di colchicina aumentino in caso di somministrazione concomitante con ritonavir. In pazienti trattati con colchicina e ritonavir sono state riportate interazioni farmacologiche potenzialmente letali e fatali (inibizione del CYP3A4 e della P-gp). L'uso concomitante di colchicina con Paxlovid è controindicato (cfr. «Controindicazioni»).</p>
Antistaminici	<p>↑Astemizolo* ↑Terfenadina*</p> <p>↑Fexofenadina</p> <p>↑Loratadina</p>	<p>Aumento delle concentrazioni plasmatiche di astemizolo e terfenadina. Conseguente aumento del rischio di gravi aritmie dovute a questi principi attivi; l'uso concomitante con Paxlovid è controindicato (cfr. «Controindicazioni»).</p> <p>Ritonavir può alterare l'efflusso della fexofenadina mediato dalla P-gp quando somministrato come potenziatore farmacocinetico, il che può portare a un aumento delle concentrazioni di fexofenadina.</p> <p>Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico, inibisce il CYP3A e si prevede pertanto che aumenti le concentrazioni plasmatiche di loratadina. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e indesiderati quando loratadina è somministrata insieme a ritonavir.</p>
Antinfettivi	↑Rifabutina (4 volte, 2.5 volte)	<p>A causa del forte aumento dell'AUC della rifabutina, può essere indicata una</p>

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

Classe del medicamento	Principio attivo all'interno della classe del medicamento (variazione dell'AUC o della C _{max})	Commento
	<p>↑Metabolita 25-O-desacetil della rifabutinina (38 volte, 16 volte)</p> <p>↓Voriconazolo (39%, 24%)</p> <p>↑Ketoconazolo (3.4 volte, 55%)</p> <p>↑Itraconazolo^a, ↑Eritromicina</p> <p>↓Atovaquone</p> <p>↑Bedaquilina</p> <p>Delamanid</p>	<p>riduzione della dose di rifabutinina a 150 mg tre volte a settimana quando somministrata in concomitanza con ritonavir come potenziatore farmacocinetico.</p> <p>La somministrazione concomitante di voriconazolo e ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico deve essere evitata, a meno che una valutazione del rapporto rischio-beneficio per il paziente non giustifichi l'utilizzo di voriconazolo.</p> <p>Ritonavir inibisce il metabolismo del ketoconazolo mediato dal CYP3A. A causa dell'aumentata incidenza di effetti collaterali gastrointestinali ed epatici, si deve considerare una riduzione della dose di ketoconazolo quando somministrato in concomitanza con ritonavir.</p> <p>Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico, inibisce il CYP3A4 e pertanto è probabile che aumenti le concentrazioni plasmatiche di itraconazolo ed eritromicina. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e indesiderati quando eritromicina o itraconazolo sono somministrati insieme a ritonavir.</p> <p>Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico, induce la glucuronidazione e di conseguenza è probabile che riduca le concentrazioni plasmatiche di atovaquone. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici o degli effetti terapeutici quando atovaquone è somministrato insieme a ritonavir.</p> <p>Non sono disponibili studi di interazione con il solo ritonavir. A causa del rischio di effetti collaterali della bedaquilina, la somministrazione concomitante deve essere evitata. Se il beneficio supera il rischio, la somministrazione concomitante di bedaquilina e ritonavir deve avvenire con cautela. Sono raccomandati controlli ecocardiografici più frequenti e il monitoraggio delle transaminasi (cfr. l'informazione professionale di bedaquilina).</p> <p>Non sono disponibili studi di interazione con ritonavir. In uno studio di interazione con volontari sani che hanno assunto delamanid 100 mg due volte al giorno e lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno per 14 giorni, l'esposizione al</p>

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

Classe del medicamento	Principio attivo all'interno della classe del medicamento (variazione dell'AUC o della C_{max})	Commento
	<p>↑Claritromicina (77%, 31%), ↓Metabolita 14-OH della claritromicina (100%, 99%)</p> <p>Sulfametossazolo/trimetoprim</p> <p>↑Acido fusidico</p> <p>Rifampicina</p>	<p>metabolita di delamanid DM-6705 è risultata aumentata del 30%. A causa del rischio di prolungamento del QTc associato a DM-6705, qualora la somministrazione concomitante di delamanid con ritonavir sia ritenuta necessaria si raccomanda un attento monitoraggio ECG per l'intera durata del trattamento con delamanid (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali» e l'informazione professionale di delamanid).</p> <p>Data l'ampia finestra terapeutica della claritromicina, non dovrebbe essere necessaria una riduzione della dose nei pazienti con funzionalità renale normale. Dosi di claritromicina superiori a 1 g al giorno non devono essere somministrate insieme a ritonavir impiegato come potenziatore farmacocinetico. Nei pazienti con funzionalità renale ridotta, deve essere considerata una riduzione della dose di claritromicina: la dose deve essere ridotta del 50% nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 ml/min e del 75% nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.</p> <p>Non dovrebbe essere necessario un adeguamento della dose di sulfametossazolo/trimetoprim durante una terapia concomitante con ritonavir.</p> <p>È probabile che la somministrazione concomitante di ritonavir porti a un aumento delle concentrazioni plasmatiche sia dell'acido fusidico sia di ritonavir ed è pertanto controindicata (cfr. «Controindicazioni»).</p> <p>La rifampicina è un potente induttore del CYP3A4, il che può portare a una ridotta esposizione a PF-07321332/ritonavir e alla potenziale perdita della risposta virologica. L'uso concomitante di rifampicina con Paxlovid è controindicato (cfr. «Controindicazioni»).</p>
Medicamenti anti-HIV	<p>↑Efavirenz (21%)</p> <p>↑Maraviroc (161%, 28%)</p>	<p>È stata osservata un'aumentata frequenza di effetti collaterali (ad es. vertigini, nausea, parestesie) e anomalie di laboratorio (enzimi epatici aumentati) quando efavirenz è stato somministrato in concomitanza con ritonavir.</p> <p>Ritonavir aumenta i livelli plasmatici di maraviroc per effetto dell'inibizione del CYP3A. Maraviroc può essere somministrato con ritonavir per aumentare</p>

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

Classe del medicamento	Principio attivo all'interno della classe del medicamento (variazione dell'AUC o della C _{max})	Commento
	<p>↓Raltegravir (16%, 1%)</p> <p>↓Zidovudina (25%, ND)</p>	<p>l'esposizione a maraviroc. Per ulteriori informazioni, cfr. l'informazione professionale di maraviroc.</p> <p>La somministrazione concomitante di ritonavir e raltegravir porta a una lieve riduzione dei livelli di raltegravir.</p> <p>Ritonavir può indurre la glucuronidazione di zidovudina, il che può portare a una lieve riduzione dei livelli di zidovudina. Non dovrebbe essere necessario un adeguamento della dose.</p>
Medicamenti anti-HCV	↑Glecaprevir/pibrentasvir	Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione di P-gp, BCRP e OATP1B da parte di ritonavir. La somministrazione concomitante di glecaprevir/pibrentasvir e Paxlovid non è consigliata a causa del rischio aumentato di aumenti dell'ALT associati all'aumentata esposizione a glecaprevir.
Antipsicotici	<p>↑Clozapina, ↑pimozide*</p> <p>↑Aaloperidolo, ↑Risperidone, ↑Tioridazina</p> <p>↑Lurasidone</p> <p>↑Quetiapina</p>	<p>È probabile che la somministrazione concomitante di ritonavir porti a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di clozapina o pimozide ed è pertanto controindicata (cfr. «Controindicazioni»).</p> <p>È probabile che ritonavir inibisca il CYP2D6 e si prevede pertanto che aumenti le concentrazioni di aloperidolo, risperidone e tioridazina. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e indesiderati quando questi medicinali sono somministrati in concomitanza con dosi antiretrovirali di ritonavir.</p> <p>A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, è prevedibile un aumento delle concentrazioni di lurasidone. La somministrazione concomitante con lurasidone è controindicata (cfr. «Controindicazioni»).</p> <p>A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, è prevedibile un aumento della concentrazione di quetiapina. La somministrazione concomitante di Paxlovid e quetiapina è controindicata poiché può aumentare la tossicità correlata a quetiapina (cfr. «Controindicazioni»).</p>
β2-simpaticomimetici a lunga durata d'azione	↑Salmeterolo	Ritonavir inibisce il CYP3A4, per cui è prevedibile un aumento marcato della concentrazione sierica del salmeterolo. Pertanto, l'uso concomitante non è consigliato.

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

Classe del medicamento	Principio attivo all'interno della classe del medicamento (variazione dell'AUC o della C _{max})	Commento
Calcioantagonisti	↑Amlodipina, ↑Diltiazem, ↑Nifedipina	Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A4 e pertanto è probabile che aumenti le concentrazioni plasmatiche dei calcioantagonisti. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e indesiderati quando questi medicinali sono somministrati in concomitanza con ritonavir.
Antagonisti dei recettori dell'endotelina	↑Bosentan ↑Riociguat	La somministrazione concomitante di bosentan e ritonavir può aumentare la concentrazione massima (C _{max}) e l'AUC di bosentan allo stato stazionario. Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di ritonavir. La somministrazione concomitante di riociguat con Paxlovid non è consigliata (cfr. l'informazione professionale di riociguat).
Derivati dell'ergotamina	↑Diidroergotamina*, ↑Ergometrina*, ↑Ergotamina, ↑Metilergometrina	È probabile che la somministrazione concomitante di ritonavir porti a un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati dell'ergotamina ed è pertanto controindicata (cfr. «Controindicazioni»)
Medicamenti che influiscono sulla motilità GI	↑Cisapride*	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride. Ciò aumenta il rischio di gravi aritmie dovute a questo medicamento. L'uso concomitante con Paxlovid è controindicato (cfr. «Controindicazioni»).
Preparati erboristici	Erba di San Giovanni	Preparati erboristici contenenti erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>): l'uso concomitante con Paxlovid è controindicato a causa del rischio di riduzione delle concentrazioni plasmatiche e di riduzione degli effetti clinici di PF-07321332 e ritonavir (cfr. «Controindicazioni»).

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

<i>Classe del medicamento</i>	<i>Principio attivo all'interno della classe del medicamento (variazione dell'AUC o della C_{max})</i>	<i>Commento</i>
Inibitori della HMG CoA-reduttasi	↑Atorvastatina, ↑Fluvastatina, ↑Lovastatina*, ↑Pravastatina, ↑Rosuvastatina, ↑Simvastatina	Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione di P-gp, BCRP e OATP1B da parte di ritonavir. La somministrazione concomitante di glecaprevir/pibrentasvir e Paxlovid non è consigliata a causa del rischio aumentato di aumenti dell'ALT associati all'aumentata esposizione a glecaprevir. Si prevede che gli inibitori della HMG CoA-reduttasi altamente dipendenti dal metabolismo del CYP3A, come lovastatina e simvastatina, presentino concentrazioni plasmatiche marcatamente aumentate quando somministrati insieme a ritonavir come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico. Dal momento che concentrazioni aumentate di lovastatina e simvastatina possono predisporre i pazienti a miopatie, inclusa la rhabdomiolisi, la combinazione di questi medicinali con ritonavir è controindicata (cfr. «Controindicazioni»). Il metabolismo dell'atorvastatina è meno dipendente dal CYP3A. Sebbene l'eliminazione della rosuvastatina non dipenda dal CYP3A, con la somministrazione concomitante di ritonavir è stato riportato un aumento dell'esposizione a rosuvastatina. Il meccanismo di questa interazione non è chiaro, ma potrebbe essere frutto di un'inibizione del trasportatore. Quando ritonavir è impiegato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, devono essere somministrate le dosi più basse possibili di atorvastatina o rosuvastatina. Il metabolismo di pravastatina e fluvastatina non dipende dal CYP3A e non si prevedono interazioni con ritonavir. Se è indicato il trattamento con un inibitore della HMG CoA-reduttasi, si raccomanda pravastatina o fluvastatina.
Contraccettivi ormonali	↓Etinilestradiolo (40%, 32%)	Quando ritonavir viene somministrato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico insieme a etinilestradiolo, per la contraccezione si devono considerare metodi di barriera o contraccettivi non ormonali, poiché possono verificarsi concentrazioni di etinilestradiolo troppo basse.

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

<i>Classe del medicamento</i>	<i>Principio attivo all'interno della classe del medicamento (variazione dell'AUC o della C_{max})</i>	<i>Commento</i>
Immunosoppressori	<p>↑Ciclosporina</p> <p>↑Tacrolimus</p> <p>↑Everolimus</p>	Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A4 e può pertanto aumentare le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, tacrolimus o everolimus. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e indesiderati quando questi medicinali sono somministrati in concomitanza con ritonavir.
Principi attivi che modificano i lipidi	↑Lomitapide*	Gli inibitori del CYP3A4 aumentano l'esposizione a lomitapide; gli inibitori potenti aumentano l'esposizione di 27 volte. A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, è prevedibile un aumento della concentrazione di lomitapide. L'uso concomitante di Paxlovid e lomitapide è controindicato (cfr. l'informazione professionale di lomitapide) (cfr. «Controindicazioni»).
Inibitori della fosfodiesterasi (PDE5)	<p>↑Avanafil (13 volte, 2.4 volte)</p> <p>↑Sildenafil (11 volte, 4 volte)</p> <p>↑Tadalafil (124%, ↔)</p> <p>↑Vardenafil (49 volte, 13 volte)</p>	<p>L'uso concomitante di avanafil con Paxlovid è controindicato (cfr. «Controindicazioni»).</p> <p>L'uso concomitante di sildenafil per il trattamento della disfunzione erettile con ritonavir somministrato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico deve avvenire con cautela e la dose di sildenafil non deve in nessun caso superare i 25 mg in 48 ore. L'uso concomitante di sildenafil con Paxlovid è controindicato in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare. (cfr. «Controindicazioni»).</p> <p>L'uso concomitante di tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile con ritonavir somministrato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico deve avvenire con cautela e a dosi ridotte non superiori a 10 mg di tadalafil ogni 72 ore, potenziando il monitoraggio per gli effetti indesiderati.</p> <p>L'uso concomitante di vardenafil con Paxlovid è controindicato (cfr. «Controindicazioni»).</p>
Sedativi/ipnotici	<p>↑Clorazepato*,</p> <p>↑Diazepam,</p> <p>↑Estazolam*,</p> <p>↑Flurazepam,</p> <p>↑Midazolam per uso orale e parenterale</p>	<p>È probabile che la somministrazione concomitante di ritonavir porti a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam ed è pertanto controindicata (cfr. «Controindicazioni»).</p> <p>Midazolam è ampiamente metabolizzato dal CYP3A4. La somministrazione concomitante con Paxlovid può causare un</p>

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

Classe del medicamento	Principio attivo all'interno della classe del medicamento (variazione dell'AUC o della C _{max})	Commento
	<p>↑Triazolam (>20 volte, 87%)</p> <p>↓Petidina (62%, 59%), ↑Metabolita norpetidina (47%, 87%)</p> <p>↑Alprazolam (2.5 volte, ↔)</p> <p>↑Buspirone</p>	<p>forte aumento della concentrazione di midazolam. Si prevede che le concentrazioni plasmatiche di midazolam siano marcatamente più elevate quando midazolam viene somministrato per via orale. Pertanto, Paxlovid non deve essere somministrato insieme a midazolam somministrato per via orale (cfr. «Controindicazioni»), mentre si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di Paxlovid e midazolam parenterale. I dati relativi all'uso concomitante di midazolam parenterale con altri inibitori delle proteasi indicano un possibile aumento dei livelli plasmatici di midazolam di 3-4 volte. L'eventuale somministrazione di Paxlovid insieme a midazolam parenterale deve avvenire in un'unità di terapia intensiva o in una struttura analoga, che assicuri un attento monitoraggio clinico e una gestione medica adeguata in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Deve essere considerato un adeguamento della dose di midazolam, soprattutto se viene somministrata più di una singola dose di midazolam.</p> <p>È probabile che la somministrazione concomitante di ritonavir porti a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di triazolam ed è pertanto controindicata (cfr. «Controindicazioni»).</p> <p>L'uso di petidina e ritonavir è controindicato a causa dell'aumento delle concentrazioni del metabolita norpetidina, che ha attività sia analgesica sia stimolante del SNC. Concentrazioni aumentate di norpetidina possono aumentare il rischio di effetti sul SNC (ad es. crisi convulsive) (cfr. «Controindicazioni»).</p> <p>Il metabolismo dell'alprazolam viene inibito a seguito dell'introduzione di ritonavir. Si raccomanda cautela nei primi giorni di somministrazione concomitante di alprazolam e ritonavir somministrato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, prima che inizi l'induzione del metabolismo dell'alprazolam.</p> <p>Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A e pertanto è probabile che aumenti le concentrazioni plasmatiche di buspirone. Si raccomanda</p>

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

Classe del medicamento	Principio attivo all'interno della classe del medicamento (variazione dell'AUC o della C_{max})	Commento
		un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e indesiderati quando buspirone è somministrato in concomitanza con ritonavir.
Sonniferi	↑Zolpidem (28%, 22%)	La somministrazione concomitante di zolpidem e ritonavir può avvenire sotto attento monitoraggio degli effetti sedativi eccessivi.
Disassuefazione dal fumo	↓Bupropione (22%, 21%)	Bupropione è metabolizzato principalmente dal CYP2B6. È probabile che la somministrazione concomitante di bupropione con dosi ripetute di ritonavir riduca i livelli di bupropione. Si ritiene che questi effetti siano riconducibili all'induzione del metabolismo di bupropione. Tuttavia, poiché ritonavir inibisce anche il CYP2B6 <i>in vitro</i> , la dose raccomandata di bupropione non deve essere superata. Contrariamente alla somministrazione a lungo termine di ritonavir, non vi sono state interazioni significative con bupropione a seguito della somministrazione a breve termine di dosi di ritonavir (200 mg due volte al giorno per 2 giorni), il che suggerisce che la riduzione della concentrazione di bupropione potrebbe iniziare solo qualche giorno dopo l'inizio della co-somministrazione di ritonavir.
Steroidi	Fluticasone propionato, Budesonide, Triamcinolone inalati, iniettabili o applicati per via intranasale ↑Desametasone	Effetti sistemici dei corticosteroidi, incluse sindrome di Cushing e soppressione surrenalica (i livelli plasmatici di cortisolo sono diminuiti dell'86%), sono stati riportati in pazienti trattati con ritonavir e fluticasone propionato per via inalatoria o intranasale; effetti simili potrebbero manifestarsi anche con altri corticosteroidi metabolizzati dal CYP3A, ad es. budesonide e triamcinolone. Pertanto, la somministrazione di ritonavir come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico e questi glucocorticoidi non è consigliata, a meno che il potenziale beneficio del trattamento non superi il rischio di effetti sistemici dei corticosteroidi. Dovrebbero essere considerati una riduzione della dose del glucocorticoide, con un attento monitoraggio degli effetti locali e sistemici, o il passaggio a un glucocorticoide che non sia un substrato del CYP3A4 (ad es. beclometasone). Inoltre, se i glucocorticoidi vengono interrotti può essere necessaria una graduale riduzione della dose per un periodo di tempo più lungo. Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A e pertanto è probabile che aumenti le concentrazioni

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

Classe del medicamento	Principio attivo all'interno della classe del medicamento (variazione dell'AUC o della C _{max})	Commento
	↑Prednisolone (28%, 9%)	<p>plasmatiche del desametasone. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e indesiderati quando desametasone è somministrato in concomitanza con ritonavir.</p> <p>In caso di somministrazione concomitante di prednisolone con ritonavir, si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e indesiderati. L'AUC del metabolita prednisolone è aumentata rispettivamente del 37% e del 28% dopo 4 e 14 giorni di ritonavir.</p>
Terapia sostitutiva degli ormoni tiroidei	Levotiroxina	Dopo l'introduzione sul mercato sono stati segnalati casi che indicano una possibile interazione tra prodotti contenenti ritonavir e levotiroxina. L'ormone tireostimolante (TSH) deve essere monitorato almeno nel primo mese dopo l'inizio e/o la fine del trattamento con ritonavir nei pazienti trattati con levotiroxina.

Abbreviazioni: ATL=alanina aminotransferasi
* non omologato in Svizzera.

Influsso di altre sostanze sulla farmacocinetica di PF-07321332

La somministrazione concomitante di dosi orali multiple da 200 mg di itraconazolo ha aumentato l'AUC_{tau} e la C_{max} di PF-07321332. I rapporti delle medie geometriche corrette (IC 90%) per l'AUC_{tau} e la C_{max} di PF-07321332 erano rispettivamente del 138.82% (129.25%, 149.11%) e del 118.57% (112.50%, 124.97%) quando PF-07321332/ritonavir è stato somministrato insieme a dosi multiple di itraconazolo rispetto a PF-07321332/ritonavir somministrato da solo.

La somministrazione concomitante di dosi orali multiple da 300 mg di carbamazepina ha ridotto l'AUC_{inf} e la C_{max} di PF-07321332. I rapporti delle medie geometriche corrette per l'AUC_{inf} e la C_{max} di PF-07321332 (IC 90%) erano rispettivamente del 44.50% (IC 90%: 33.77%, 58.65%) e del 56.82% (IC 90%: 47.04%, 68.62%) dopo la somministrazione concomitante di PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg con dosi orali multiple di carbamazepina rispetto a PF-07321332/ritonavir somministrato da solo.

Gravidanza, allattamento

Donne in età fertile

Non sono disponibili dati di studi sull'uso di Paxlovid in donne in gravidanza che possano fornire informazioni sul rischio di effetti indesiderati associati al medicamento sullo sviluppo del

feto/dell'embrione. Le donne in età fertile devono evitare una gravidanza durante e, per motivi precauzionali, fino a 7 giorni dopo la fine del trattamento con Paxlovid.

L'uso di ritonavir può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali combinati. Alle pazienti che assumono contraccettivi ormonali combinati deve essere consigliato l'utilizzo di un metodo contraccettivo efficace alternativo o un metodo di barriera aggiuntivo durante il trattamento con Paxlovid e fino al ciclo mestruale successivo (cfr. «Interazioni»).

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'utilizzo di Paxlovid in gravidanza.

In studi sulla tossicità per lo sviluppo embrionofetale nel ratto o nel coniglio non sono stati riscontrati effetti di PF-07321332 sulla morfologia fetale o sulla vitalità embrionofetale a nessuna delle dosi testate, sebbene nel coniglio sia stato osservato un peso corporeo fetale inferiore (cfr. «Dati preclinici»).

I dati relativi a un numero elevato di donne esposte a ritonavir durante la gravidanza non indicano un aumento del tasso di malformazioni rispetto ai tassi registrati nei sistemi di segnalazione delle malformazioni nella popolazione.

Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità per la riproduzione (cfr. «Dati preclinici»).

L'uso di Paxlovid durante la gravidanza e in donne in età fertile che non fanno uso di metodi contraccettivi non è consigliato, a meno che le circostanze cliniche non richiedano il trattamento con Paxlovid.

Allattamento

Non sono disponibili dati sull'utilizzo di Paxlovid in donne in fase di allattamento.

Non è noto se PF-07321332 sia escreto nel latte materno negli esseri umani o negli animali, né si hanno informazioni sugli effetti di PF-07321332 sui lattanti o sulla produzione di latte. Limitati dati pubblicati riportano la presenza di ritonavir nel latte materno. Non sono disponibili informazioni sugli effetti di ritonavir sui neonati allattati con latte materno/lattanti o sugli effetti del medicamento sulla produzione di latte. Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti. L'allattamento deve essere interrotto durante e, per motivi precauzionali, fino a 7 giorni dopo la fine del trattamento con Paxlovid.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di Paxlovid (PF-07321332 e ritonavir) o del solo ritonavir sulla fertilità umana.

Né PF-07321332 né ritonavir, esaminati separatamente, hanno evidenziato effetti sulla fertilità nel ratto (cfr. «Dati preclinici»).

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Non si prevede che Paxlovid abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli e sulla capacità di utilizzare macchine.

Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più comuni segnalati durante il trattamento con Paxlovid (PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg) ogni 12 ore per 5 giorni e per 34 giorni dopo l'ultima dose sono stati disgeusia (5.6%), diarrea (3.1%), cefalea (1.4%) e vomito (1.1%).

Elenco degli effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati devono essere classificati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e la frequenza secondo la seguente convenzione:

«molto comune» ($\geq 1/10$); «comune» ($\geq 1/100$, $< 1/10$); «non comune» ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$); «raro» ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$); «molto raro» ($< 1/10'000$); «non nota» (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: effetti collaterali di Paxlovid

Classe sistemico-organica	Frequenza	Effetti collaterali
Patologie del sistema nervoso	Comune	Disgeusia, cefalea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, vomito

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Il trattamento del sovradosaggio di Paxlovid deve prevedere misure di supporto generali, inclusi il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di Paxlovid.

Proprietà/effetti

Codice ATC

J05 (non ancora assegnato)

Meccanismo d'azione

PF-07321332 è un inibitore peptidomimetico della proteasi principale (Mpro) di SARS-CoV-2, denominata anche proteasi 3C-simile (3CLpro) o proteasi nsp5. L'inibizione della Mpro di SARS-CoV-2 rende quest'ultima incapace di elaborare i precursori poliproteici, impedendo la replicazione virale.

Ritonavir inibisce il metabolismo di PF-07321332 mediato dal CYP3A, consentendo così un aumento delle concentrazioni plasmatiche di PF-07321332.

Attività antivirale

PF-07321332 ha mostrato attività antivirale contro le infezioni da SARS-CoV-2 di cellule dNBHE, una linea cellulare primaria dell'epitelio alveolare polmonare umano (valore EC₅₀ di 61.8 nM e valore EC₉₀ di 181 nM) dopo tre giorni di esposizione al medicamento. PF-07321332 ha evidenziato attività antivirale in colture cellulari (con valori EC₅₀ nell'intervallo nanomolare basso ≤ 3 volte rispetto a USA-WA1/2020) contro isolati di SARS-CoV-2 appartenenti alle varianti Alfa (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) e Omicron (B.1.1.529). La variante Beta (B.1.351) è stata la variante testata meno suscettibile, con una suscettibilità ridotta di circa 3.3 volte rispetto all'isolato USA-WA1/2020.

Resistenza

Attualmente non sono disponibili informazioni sulla resistenza antivirale a PF-07321332 per SARS-CoV-2. Gli studi per la valutazione della selezione delle resistenze a PF-07321332 per SARS-CoV-2 in colture cellulari e studi clinici non sono stati ancora completati. È disponibile solo uno studio di selezione della resistenza *in vitro* con la Mpro del virus dell'epatite murina (MHV). Lo studio ha mostrato una diminuzione da 4.4 a 5 volte della suscettibilità di PF-07321332 ai virus mutati con 5 mutazioni (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) nella Mpro di MHV dopo 10 passaggi in coltura cellulare. Non è noto fino a che punto ciò sia rilevante per SARS-CoV-2.

Farmacodinamica

Nessun dato disponibile.

Efficacia clinica

I dati sull'efficacia di Paxlovid si basano sull'analisi ad interim e sull'analisi finale preliminare di supporto dello studio EPIC-HR, uno studio di Fase 2/3, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo condotto in partecipanti adulti sintomatici non ospedalizzati con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio.

I partecipanti idonei avevano un'età pari o superiore a 18 anni e presentavano almeno uno dei seguenti fattori di rischio di decorso grave: diabete, sovrappeso (IMC >25), malattia polmonare cronica (incluso l'asma), malattia renale cronica, attuale abitudine al fumo, malattia immunosoppressiva o terapia immunosoppressiva, malattia cardiovascolare, ipertensione, anemia falciforme, disturbi dello sviluppo neurologico, cancro attivo, dipendenza tecnologica di natura medica, età pari o superiore a 60 anni indipendentemente dalle comorbidità.

Sono stati inclusi nello studio partecipanti con esordio dei sintomi di COVID-19 risalente al massimo a 5 giorni prima. Sono stati esclusi dallo studio i soggetti con precedente infezione nota da COVID-19 o vaccinati.

I partecipanti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere Paxlovid (PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg) o placebo per via orale ogni 12 ore per 5 giorni. L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di partecipanti con ospedalizzazione per COVID-19 o morte per tutte le cause fino al Giorno 28. L'analisi è stata condotta nella serie di analisi Intent-to-Treat modificata (mITT) [tutti i volontari trattati con esordio dei sintomi ≤ 3 giorni che all'inizio dello studio non hanno ricevuto né si prevedeva che avrebbero ricevuto un trattamento terapeutico con anticorpi monoclonali (mAb) anti-COVID-19], nella serie di analisi mITT1 (tutti i volontari trattati con esordio dei sintomi ≤ 5 giorni che all'inizio dello studio non hanno ricevuto né si prevedeva che avrebbero ricevuto un trattamento terapeutico con mAb anti-COVID-19) e nella serie di analisi mITT2 (tutti i volontari trattati con esordio dei sintomi ≤ 5 giorni).

Complessivamente, 2'246 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Paxlovid o placebo. All'inizio dello studio, l'età media era di 46 anni, con il 13% dei partecipanti di età pari o superiore a 65 anni (il 3% aveva un'età pari o superiore a 75 anni); il 51% dei soggetti era di sesso maschile; il 72% era bianco, il 5% nero e il 14% asiatico; il 45% era ispanoamericano o latino; nel 66% dei partecipanti, l'esordio dei sintomi risaliva a ≤ 3 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio; l'81% aveva un IMC >25 kg/m² (il 37% un IMC >30 kg/m²); il 12% aveva il diabete mellito; meno dell'1% della popolazione dello studio presentava un'immunodeficienza, il 47% dei partecipanti era sieronegativo all'inizio dello studio, il 51% era sieropositivo. La carica virale media (SD) al basale era di 4.63 log₁₀ copie/ml (2.87); il 26% dei partecipanti aveva una carica virale al basale $>10^7$ (copie/ml); il

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

6.2% dei partecipanti era in trattamento terapeutico con mAb anti-COVID-19 o avrebbe dovuto ricevere tale trattamento al momento della randomizzazione ed è stato escluso dalle analisi mITT e mITT1. La principale variante di SARS-CoV-2 in entrambi i bracci di trattamento era la Delta (98%), in gran parte clade 21J (in base all'analisi ad interim).

I dati demografici e correlati alla malattia al basale erano bilanciati tra i gruppi Paxlovid e placebo.

La determinazione dell'efficacia primaria si è basata su un'analisi ad interim pianificata di 774 volontari nella popolazione mITT. La riduzione stimata del rischio era del -6.3%, con un IC 95% non corretto di (-9.0%, -3.6%) e un IC 95% di (-10.61%, -2.02%) quando corretto per la molteplicità. Il valore p bilaterale era <0.0001, con un livello di significatività bilaterale di 0.002. La Tabella 3 mostra i risultati dell'endpoint primario nella popolazione di analisi mITT1 per l'intero set di dati alla fine dello studio.

Tabella 3: risultati di efficacia in adulti con COVID-19 non ospedalizzati che sono stati trattati entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi e non avevano ricevuto alcun trattamento con anticorpi monoclonali anti-COVID-19 al basale (serie di analisi mITT1)

	Paxlovid (N=1'039)	Placebo (N=1'046)
Ricovero per COVID-19 o morte per tutte le cause fino al Giorno 28		
n (%)	8 (0.8%)	66 (6.3%)
Riduzione rispetto al placebo ^a [IC 95%], %	-5.62 (-7.21, -4.03)	
Mortalità globale fino al Giorno 28, %	0	12 (1.1%)

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza.; N=numero di pazienti

^a La percentuale cumulativa stimata di partecipanti ospedalizzati o deceduti fino al Giorno 28 è stata calcolata per ciascun gruppo di trattamento utilizzando il metodo Kaplan-Meier, censurando i volontari non ospedalizzati o deceduti fino al Giorno 28 al momento dell'interruzione dello studio.

La riduzione stimata del rischio era del -5.8% con un IC 95% di (-7.8%, -3.8%) nei partecipanti trattati entro 3 giorni dall'esordio dei sintomi e del -5.2% con un IC 95% di (-7.9%, -2.5%) nel sottogruppo mITT1 di partecipanti trattati >3 giorni dopo l'esordio dei sintomi.

Risultati coerenti sono stati osservati nelle popolazioni per le analisi finali mITT e mITT2.

Complessivamente, nella popolazione di analisi mITT sono stati inclusi 1'379 volontari. I tassi di eventi sono stati pari a 5/697 (0.72%) nel gruppo Paxlovid e a 44/682 (6.45%) nel gruppo placebo.

Tabella 4: progressione di COVID-19 (ospedalizzazione o morte) fino al Giorno 28 in adulti sintomatici a rischio elevato di decorso grave; serie di analisi mITT1

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Numero di pazienti	1'039	1'046
Sierologia negativa	n=487	n=505
Pazienti ospedalizzati o deceduti ^a (%)	7 (1.4%)	58 (11.5%)
Percentuale stimata in 28 giorni [IC 95%], %	1.47 (0.70, 3.05)	11.71 (9.18, 14.89)
Riduzione rispetto al placebo [IC 95%], %	-10.25 (-13.28, -7.21)	
Valore p	p<0.0001	
Sierologia positiva	n=540	n=528
Pazienti ospedalizzati o deceduti ^a (%)	1 (0.2%)	8 (1.5%)

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

Percentuale stimata in 28 giorni [IC 95%], %	0.19 (0.03, 1.31)	1.52 (0.76, 3.02)
Riduzione rispetto al placebo [IC 95%], %	-1.34 (-2.45, -0.23)	
Valore p	p=0.0180	

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; mITT=intent-to-treat modificata. Tutti i partecipanti assegnati secondo il principio di casualità all'intervento in studio, che hanno assunto almeno una dose del prodotto in studio, che non avevano ricevuto né si prevedeva che avrebbero ricevuto trattamento terapeutico con anticorpi monoclonali anti-COVID-19 al basale e che sono stati trattati ≤5 giorni dopo l'esordio dei sintomi di COVID-19.

La sieropositività è stata definita come risultati positivi di un immunodosaggio sierologico specifico per gli anticorpi dell'ospite contro le proteine virali S o N.

Quella rappresentata è la differenza delle percentuali nei due gruppi di trattamento e il relativo intervallo di confidenza al 95% basato su un'approssimazione normale dei dati.

^a Ospedalizzazione per COVID-19 o morte per tutte le cause.

I risultati di efficacia di mITT1 sono stati coerenti in tutti i sottogruppi di partecipanti, inclusi età (≥65 anni), IMC (IMC >25 e IMC>30) e diabete.

Farmacocinetica

La farmacocinetica di PF-07321332/ritonavir è stata esaminata in partecipanti sani.

Ritonavir è stato somministrato con PF-7321332 come potenziatore farmacocinetico e ha portato a concentrazioni sistemiche di PF-07321332 più elevate.

Con la somministrazione ripetuta di PF-07321332/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg e 500 mg/100 mg due volte al giorno, l'aumento dell'esposizione sistemica allo stato stazionario sembra meno che dose-proporzionale. Con la somministrazione multipla per un periodo di 10 giorni, lo stato stazionario è stato raggiunto al Giorno 2, con un accumulo circa doppio. L'esposizione sistemica al Giorno 5 era simile a quella del Giorno 10 per tutti i dosaggi.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una singola dose di PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg, la media geometrica della C_{max} e dell' AUC_{inf} di PF-07321332 allo stato stazionario era rispettivamente di 2.21 µg/ml e 23.01 µg*h/ml. Il tempo mediano alla C_{max} (T_{max}) era di 3.00 h. La media aritmetica dell'emivita di eliminazione terminale era di 6.1 h.

Dopo somministrazione orale di una singola dose di PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg, le medie geometriche della C_{max} e dell' AUC_{inf} di ritonavir erano rispettivamente di 0.36 µg/ml e 3.60 µg*h/ml. Il tempo mediano alla C_{max} (T_{max}) era di 3.98 h. La media aritmetica dell'emivita di eliminazione terminale era di 6.1 h.

Effetti del cibo sull'assorbimento orale

L'assunzione di una formulazione in sospensione di PF-07321332 in combinazione con compresse di ritonavir insieme a un pasto ricco di grassi ha moderatamente aumentato l'esposizione a PF-

07321332 rispetto all'assunzione a digiuno (aumento di circa il 15% della C_{max} media e di circa l'1.6% dell' AUC_{last}).

Distribuzione

Il legame proteico di PF-07321332 nel plasma umano è di circa il 69%.

Il legame proteico di ritonavir nel plasma umano è di circa il 98–99%.

Metabolismo

Studi *in vitro* di valutazione di PF-07321332 senza somministrazione concomitante di ritonavir suggeriscono che PF-07321332 è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. A concentrazioni clinicamente rilevanti, PF-07321332 non inibisce in modo reversibile CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 o CYP1A2 *in vitro*. PF-07321332 non è un induttore o un substrato di altri enzimi del CYP oltre al CYP3A, che è inibito da PF-07321332/ritonavir. L'uso di PF-07321332 insieme a ritonavir inibisce il metabolismo di PF-07321332. L'unica sostanza correlata al medicamento rilevata nel plasma è stato PF-07321332 immodificato. Quantità più piccole di metaboliti ossidativi sono stati rilevati nelle feci e nelle urine.

Studi *in vitro* con microsomi epatici umani hanno dimostrato che il citocromo P450 3A (CYP3A) è l'isoforma più importante per il metabolismo di ritonavir, sebbene anche il CYP2D6 contribuisca alla formazione del metabolita ossidativo M-2.

Basse dosi di ritonavir hanno evidenziato effetti consistenti sulla farmacocinetica di altri inibitori della proteasi (e di altri medicinali metabolizzati dal CYP3A4). Altri inibitori della proteasi possono influire sulla farmacocinetica di ritonavir.

Eliminazione

La principale via di eliminazione di PF-07321332 quando somministrato con ritonavir è stata l'eliminazione del medicamento intatto per via renale. Circa il 49.6% della dose somministrata di PF-07321332 di 300 mg è stata recuperata nelle urine e circa il 35.3% nelle feci. PF-07321332 era la sostanza predominante correlata al principio attivo, con piccole quantità di metaboliti derivanti da reazioni di idrolisi negli escreti. Nel plasma, l'unica sostanza correlata al principio attivo quantificabile è stato PF-07321332 immodificato.

Gli studi nell'uomo con ritonavir radiomarcato hanno dimostrato che l'eliminazione di ritonavir avviene in primo luogo attraverso il sistema epatobiliare. Ca. l'86% della sostanza radiomarcata è stato recuperato nelle feci. Presumibilmente, parte di esso è ritonavir non assorbito.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

La farmacocinetica di PF-07321332/ritonavir non è stata esaminata in relazione all'età e al sesso.

Disturbi della funzionalità epatica

Rispetto ai soggetti sani senza disturbi della funzionalità epatica, la PK di PF-07321332 nei volontari con disturbo della funzionalità epatica moderato non era significativamente diversa. Il rapporto medio geometrico corretto (IC 90%) dell' AUC_{inf} e della C_{max} di PF-07321332 confrontando disturbo epatico moderato (test) e funzionalità epatica normale (riferimento) era rispettivamente del 98.78% (70.65%, 138.12%) e del 101.96% (74.20%, 140.11%).

PF-07321332/ritonavir non è stato esaminato in pazienti con gravi disturbi della funzionalità epatica.

Disfunzioni renali

Rispetto ai controlli sani senza disturbi della funzionalità renale, la C_{max} e l' AUC di PF-07321332 erano più alte rispettivamente del 30% e del 24% nei pazienti con disturbo della funzionalità renale lieve, del 38% e dell'87% nei pazienti con disturbo della funzionalità renale moderato e del 48% e del 204% nei pazienti con disturbo della funzionalità renale grave.

Bambini e adolescenti

La farmacocinetica di PF-07321332/ritonavir non è stata esaminata nei pazienti pediatrici.

Polimorfismi genetici

L'esposizione sistemica nei partecipanti giapponesi era numericamente inferiore, ma non significativamente diversa dal punto di vista clinico da quella osservata nei partecipanti occidentali.

Studi di interazione con PF-07321332/ritonavir

In uno studio condotto con il solo PF-07321332 in microsomi epatici umani, il CYP3A4 ha apportato il maggiore contributo al metabolismo ossidativo di PF-07321332. Ritonavir è un inibitore del CYP3A e porta a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di PF-07321332 e di altri medicinali metabolizzati principalmente dal CYP3A. Nonostante la somministrazione concomitante con ritonavir come potenziatore farmacocinetico, potenti inibitori e induttori potrebbero modificare la farmacocinetica di PF-07321332.

A concentrazioni clinicamente rilevanti, PF-07321332 non inibisce in modo reversibile CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 o CYP1A2 *in vitro*. Gli studi *in vitro* mostrano che PF-07321332 può indurre CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9. Non è noto se ciò sia clinicamente rilevante. Sulla base di dati *in vitro*, PF-07321332 ha un basso potenziale di inibizione di BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 e OCT2. A concentrazioni clinicamente rilevanti, PF-07321332 ha il potenziale di inibire MDR1, MATE1, OCT1 e OATP1B1.

Dati preclinici

Non sono stati effettuati studi preclinici con PF-07321332 in combinazione con ritonavir.

Tossicità per somministrazione ripetuta

Gli studi di tossicità per somministrazione ripetuta non hanno rivelato alcun rischio derivante da PF-07321332.

Negli studi sperimentali di tossicità sugli animali con somministrazione ripetuta di ritonavir, fegato, retina, tiroide e reni sono risultati essere i principali organi bersaglio. Le alterazioni epatiche hanno riguardato le cellule epatiche, il sistema biliare e i fagociti e sono state associate a un aumento degli enzimi epatici. Iperplasia dell'epitelio pigmentato retinico e degenerazione retinica sono state riscontrate in tutti gli studi sui roditori condotti con ritonavir, ma non nei cani. Gli studi sull'ultrastruttura suggeriscono che queste alterazioni retiniche sono manifestazioni secondarie a fosfolipidosi. Tuttavia, gli studi clinici non hanno fornito evidenze di alterazioni oculari indotte dalla sostanza in studio nell'uomo. Tutte le alterazioni della tiroide sono risultate reversibili dopo l'interruzione di ritonavir. Gli studi clinici nell'uomo non hanno rivelato alterazioni clinicamente rilevanti ai test di funzionalità tiroidea.

Nel ratto sono state riscontrate alterazioni renali, come ad es. degenerazione dei tubuli renali, infiammazione cronica e proteinuria, che tuttavia sono riconducibili a malattie spontanee specie-specifiche. Inoltre, negli studi clinici non sono state riscontrate alterazioni renali clinicamente rilevanti.

Genotossicità

Gli studi di genotossicità non hanno rivelato alcun rischio dovuto a PF-07321332.

Gli studi di genotossicità non hanno rivelato alcun rischio derivante da ritonavir.

Cancerogenicità

Non sono stati effettuati studi sul potenziale cancerogeno di PF-07321332.

Gli studi di cancerogenicità a lungo termine con ritonavir condotti nel topo e nel ratto evidenziano un potenziale cancerogeno specifico per questa specie, ma che può ritenersi non rilevante per l'uomo.

Tossicità per la riproduzione

PF-07321332

Non sono stati osservati effetti avversi negli studi sulla fertilità e sullo sviluppo embrionofetale nel ratto. Uno studio condotto in coniglie gravide ha evidenziato una riduzione sfavorevole del peso corporeo fetale in assenza di una significativa tossicità materna. L'esposizione sistemica (AUC₂₄) nei conigli alla dose massima senza effetti avversi sul peso corporeo del feto è stata pari a circa tre volte l'esposizione nell'uomo alla dose terapeutica raccomandata di Paxlovid.

Ritonavir

Raccomandazioni d'uso per il personale sanitario

Ritonavir non ha avuto alcun effetto sulla fertilità nel ratto.

Nel ratto, la tossicità per lo sviluppo embrionofetale (embriofetale, peso corporeo fetale ridotto, ritardi di ossificazione e alterazioni viscerali, incluso il ritardo nella discesa dei testicoli) è stata osservata prevalentemente a dosaggi tossici per la madre. Una tossicità per lo sviluppo (embriofetale, riduzione delle dimensioni dei cuccioli e peso corporeo fetale ridotto) a dosaggi tossici per la madre è stata osservata anche nei conigli.

Altre indicazioni

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 25 °C. Non conservare in frigorifero o congelare.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Numero dell'omologazione

Nessuna informazione.

Confezioni

Paxlovid: confezioni da 30 compresse rivestite con film, corrispondenti a 5 dosi giornaliere. [A]

Ogni blister contiene 4 compresse rivestite con film di PF-07321332 e 2 di ritonavir.

Titolare dell'omologazione

Pfizer AG, Zürich.

Stato dell'informazione

Aggiornato da Pfizer AG il 15.02.2022.