

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paxlovid 150 mg + 100 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film, rosa, contiene 150 mg di nirmatrelvir.

Ogni compressa rivestita con film, bianca, contiene 100 mg di ritonavir.

#### Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film di colore rosa da 150 mg di nirmatrelvir contiene 176 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Nirmatrelvir

Compressa rivestita con film (compressa).

Rosa, ovale, con una dimensione di circa 17,6 mm di lunghezza e 8,6 mm di larghezza, con impresso "PFE" su un lato e "3CL" sull'altro lato.

#### Ritonavir

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese a forma di capsula, di colore da bianco a biancastro, con una dimensione di circa 17,1 mm di lunghezza e 9,1 mm di larghezza, con impresso "H" su un lato e "R9" sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Paxlovid è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata è 300 mg di nirmatrelvir (due compresse da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg), assunti insieme per via orale ogni 12 ore per 5 giorni. Paxlovid deve essere somministrato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Si raccomanda il completamento dell'intero ciclo di trattamento di

5 giorni anche se il paziente richiede il ricovero in ospedale per progressione a COVID-19 di grado severo o critico dopo l'inizio del trattamento con questo medicinale.

Se il paziente dimentica una dose entro 8 ore dall'orario di assunzione abituale, deve assumerla il prima possibile e riprendere il normale schema posologico. Se il paziente dimentica una dose per un periodo di tempo superiore alle 8 ore, non deve prendere la dose dimenticata e assumere invece la dose successiva regolarmente secondo l'orario previsto. Il paziente non deve assumere una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve [velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) da  $\geq 60$  a  $< 90$  mL/min]. Nei pazienti con compromissione renale moderata (eGFR da  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min) o con compromissione renale severa [eGFR  $< 30$  mL/min, inclusi i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD – *End Stage Renal Disease*) sottoposti a emodialisi], la dose deve essere ridotta come illustrato nella Tabella 1 per evitare la sovraesposizione. Il trattamento deve essere somministrato approssimativamente alla stessa ora ogni giorno per 5 giorni. Nei giorni in cui i pazienti con compromissione renale severa vengono sottoposti ad emodialisi, la dose deve essere somministrata dopo l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2)

**Tabella 1: Dose e posologia raccomandate per pazienti con compromissione renale**

Funzionalità renale	Giorni di trattamento	Dose e frequenza di somministrazione
Compromissione renale moderata (eGFR da $\geq 30$ a $< 60$ mL/min)	Giorni 1-5	150 mg di nirmatrelvir (una compressa da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg) <b>ogni 12 ore</b>
Compromissione renale severa (eGFR $< 30$ mL/min), compresi i pazienti che necessitano di emodialisi	Giorno 1	300 mg di nirmatrelvir (due compresse da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg) <b>una volta</b>
	Giorni 2-5	150 mg di nirmatrelvir (una compressa da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg) <b>una volta al giorno</b>

Abbreviazione: eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata.

#### **Avvertenza speciale per i pazienti con compromissione renale MODERATA**

Il blister giornaliero contiene due parti separate, ciascuna contenente due compresse di nirmatrelvir e una compressa di ritonavir, corrispondente alla somministrazione giornaliera alla dose standard. Pertanto, i pazienti con compromissione renale moderata devono essere avvisati del fatto che deve essere assunta soltanto una compressa di nirmatrelvir con la compressa di ritonavir ogni 12 ore.

#### **Avvertenza speciale per i pazienti con compromissione renale SEVERA**

Il blister giornaliero specifico per i pazienti con compromissione renale severa contiene due compresse di nirmatrelvir e una compressa di ritonavir da somministrare una volta il Giorno 1, e una compressa di nirmatrelvir e una compressa di ritonavir da somministrare una volta al giorno nei giorni da 2 a 5.

#### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (Classe Child-Pugh A) o moderata (Classe Child-Pugh B). Paxlovid non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (Classe Child-Pugh C) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Terapia concomitante con regimi terapeutici contenenti ritonavir o cobicistat*

Non è richiesta alcuna modifica della posologia. I pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o da virus dell'epatite C (HCV) sottoposti a regimi terapeutici contenenti ritonavir o cobicistat devono continuare i propri trattamenti come previsto.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Paxlovid in pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Nirmatrelvir deve essere co-somministrato con ritonavir. La mancata co-somministrazione corretta di nirmatrelvir con ritonavir determinerà livelli plasmatici di questo principio attivo insufficienti ad ottenere l'effetto terapeutico desiderato.

Questo medicinale può essere assunto con il cibo o lontano dai pasti (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere masticate, spezzate o frantumate, poiché non ci sono dati attualmente disponibili.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

I medicinali elencati di seguito sono forniti come guida e non sono considerati un elenco completo di tutti i possibili medicinali controindicati con Paxlovid.

Medicinali che dipendono fortemente dal CYP3A per la clearance e per i quali concentrazioni plasmatiche elevate sono associate a reazioni gravi e/o potenzialmente fatali.

- Antagonista dei recettori alfa<sub>1</sub>-adrenergici: alfuzosina
- Antianginosi: ranolazina
- Antiaritmici: dronedarone, propafenone, chinidina
- Farmaci antitumorali: neratinib, venetoclax
- Antigottosi: colchicina
- Antistaminici: terfenadina
- Antipsicotici/neurolettici: lurasidone, pimozide, quetiapina
- Medicinali per l'iperplasia prostatica benigna: silodosina
- Medicinali per patologie cardiovascolari: eplerenone, ivabradina
- Derivati dell'ergot: diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina
- Agenti per la motilità gastrointestinale: cisapride
- Immunosoppressori: voclosporina
- Agenti che modificano il profilo lipidico:
  - o Inibitori della HMG Co-A reduttasi: lovastatina, simvastatina
  - o Inibitore della proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi (MTTP): lomitapide
- Antiemcranici: eletriptan
- Antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi: finerenone
- Agenti neuropsichiatrici: cariprazina
- Antagonisti degli oppioidi: naloxegol
- Inibitore della PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedativi/ipnotici: clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam orale e triazolam
- Antagonisti dei recettori della vasopressina: tolvaptan

Medicinali potenti induttori del CYP3A, che riducono significativamente le concentrazioni plasmatiche di nirmatrelvir/ritonavir, possono essere associati alla potenziale perdita della risposta virologica e a possibile resistenza.

- Antibiotici: rifampicina, rifapentina
- Farmaci antitumorali: apalutamide, enzalutamide
- Anticonvulsivanti: carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, primidone
- Potenzianti del regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica: lumacaftor/ivacaftor
- Prodotti erboristici: erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

Paxlovid non può essere iniziato immediatamente dopo l'interruzione degli induttori del CYP3A4 per via dell'offset ritardato dell'induttore del CYP3A4 recentemente interrotto (vedere paragrafo 4.5).

Deve essere preso in considerazione un approccio multidisciplinare (ad es., che coinvolga medici e specialisti in farmacologia clinica) per determinare la tempistica adeguata per l'inizio della terapia con Paxlovid tenendo conto dell'offset ritardato dell'induttore del CYP3A recentemente interrotto e della necessità di iniziare Paxlovid entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Rischio di reazioni avverse gravi dovute a interazioni con altri medicinali

La gestione delle interazioni farmacologiche (DDI) nei pazienti con COVID-19 ad alto rischio che ricevono più farmaci concomitanti può essere complessa e richiedere una comprensione approfondita della natura e dell'entità dell'interazione con tutti i farmaci concomitanti. In alcuni pazienti deve essere preso in considerazione un approccio multidisciplinare (ad es., che coinvolga medici e specialisti in farmacologia clinica) per la gestione delle interazioni farmacologiche, specialmente se i farmaci concomitanti vengono sospesi, la loro dose viene ridotta o se è necessario il monitoraggio degli effetti indesiderati.

##### *Effetti di Paxlovid su altri medicinali*

L'inizio della terapia con Paxlovid, un inibitore del CYP3A, in pazienti che ricevono medicinali metabolizzati dal CYP3A o l'inizio della terapia con medicinali metabolizzati dal CYP3A in pazienti che già ricevono Paxlovid può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati dal CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

##### *Co-somministrazione di Paxlovid con inibitori della calcineurina e inibitori di mTOR*

È necessario un approccio multidisciplinare (ad es. che coinvolga medici, specialisti in terapia immunosoppressiva e/o specialisti in farmacologia clinica) per gestire la complessità di questa co-somministrazione monitorando attentamente e regolarmente le concentrazioni ematiche dell'immunosoppressore e aggiustando la dose dell'immunosoppressore in conformità alle linee guida più recenti (vedere paragrafo 4.5).

##### *Effetti di altri medicinali su Paxlovid*

L'inizio della terapia con medicinali che inibiscono o inducono il CYP3A può rispettivamente aumentare o diminuire le concentrazioni di Paxlovid.

Queste interazioni possono causare:

- reazioni avverse clinicamente significative con eventi severi, potenzialmente fatali o fatali dovuti a una maggiore esposizione a medicinali concomitanti;
- reazioni avverse clinicamente significative dovute a maggiori esposizioni a Paxlovid;
- perdita dell'effetto terapeutico di Paxlovid e possibile sviluppo di resistenza virale.

Vedere la Tabella 2 per i medicinali controindicati per l'uso concomitante con nirmatrelvir/ritonavir e per le interazioni potenzialmente significative con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5). Prima e durante la terapia con Paxlovid si devono tenere in considerazione potenziali interazioni con altri medicinali; durante la terapia con Paxlovid è opportuno riesaminare i medicinali concomitanti e il paziente deve essere monitorato per eventuali reazioni avverse associate ai medicinali concomitanti.

#### Reazioni da ipersensibilità

Sono state segnalate anafilassi, reazioni da ipersensibilità e reazioni cutanee gravi (incluse necrosi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson) con Paxlovid (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano segni e sintomi di una reazione da ipersensibilità clinicamente significativa o di anafilassi, interrompere immediatamente l'assunzione di questo medicinale e iniziare l'assunzione di farmaci e/o una terapia di supporto appropriati.

#### Compromissione epatica severa

Non ci sono dati di farmacocinetica e clinici in pazienti con compromissione epatica severa. Pertanto, questo medicinale non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa.

#### Epatotossicità

I pazienti trattati con ritonavir hanno manifestato aumento delle transaminasi epatiche, epatite clinica e ittero. Pertanto, si deve usare cautela quando si somministra questo medicinale a pazienti con preesistenti malattie epatiche, anomalie degli enzimi epatici o epatite.

#### Aumento della pressione arteriosa

Durante il trattamento con Paxlovid sono stati segnalati casi di ipertensione, generalmente non gravi e transitori. Si deve prestare particolare attenzione ai livelli della pressione arteriosa, compreso un monitoraggio regolare, specialmente nei pazienti anziani in quanto maggiormente a rischio di sviluppare complicanze gravi dovute all'ipertensione.

#### Rischio di sviluppo di resistenza all'HIV-1

A causa della co-somministrazione di nirmatrelvir con ritonavir, ci può essere un rischio di sviluppo di resistenza dell'HIV-1 agli inibitori della proteasi HIV in soggetti con infezione da HIV-1 non controllata o non diagnosticata.

#### Eccipienti

##### *Lattosio*

Le compresse di nirmatrelvir contengono lattosio. 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.

##### *Sodio*

Le compresse di nirmatrelvir e ritonavir contengono ciascuna meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè sono essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Effetto di altri medicinali su Paxlovid

Nirmatrelvir e ritonavir sono substrati del CYP3A.

La co-somministrazione di Paxlovid con medicinali che inducono il CYP3A può ridurre le concentrazioni plasmatiche di nirmatrelvir e ritonavir e, conseguentemente, l'effetto terapeutico di Paxlovid.

La co-somministrazione di Paxlovid con un medicinale che inibisce il CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di nirmatrelvir e ritonavir.

#### Effetti di Paxlovid su altri medicinali

##### *Medicinali substrati del CYP3A4*

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) è un potente inibitore del CYP3A e aumenta le concentrazioni plasmatiche dei medicinali principalmente metabolizzati dal CYP3A. Pertanto, è controindicata la co-somministrazione di nirmatrelvir/ritonavir con medicinali altamente dipendenti dal CYP3A per la clearance e per i quali concentrazioni plasmatiche elevate sono associate a eventi gravi e/o potenzialmente fatali (vedere Tabella 2). La co-somministrazione di altri substrati del CYP3A4 che possono determinare interazioni potenzialmente significative (vedere Tabella 2) deve essere presa in considerazione solo se i benefici superano i rischi.

##### *Medicinali substrati del CYP2D6*

Sulla base di studi *in vitro*, ritonavir ha un'elevata affinità per diverse isoforme del citocromo P450 (CYP) e può inibire l'ossidazione secondo il seguente ordine di grado: CYP3A4 > CYP2D6. La co-somministrazione di Paxlovid con substrati farmacologici del CYP2D6 può aumentare la concentrazione del substrato del CYP2D6.

##### *Medicinali substrati della glicoproteina P*

Paxlovid ha anche un'elevata affinità con la glicoproteina P (P-gp) e inibisce questo trasportatore; pertanto deve essere prestata cautela in caso di trattamento concomitante. Deve essere eseguito un attento monitoraggio farmacologico per la sicurezza e l'efficacia e, di conseguenza, è possibile procedere alla riduzione della dose, o evitare l'uso concomitante.

Paxlovid può indurre glucuronidazione e ossidazione da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, aumentando quindi la biotrasformazione di alcuni medicinali metabolizzati attraverso queste vie metaboliche e portando a una minore esposizione sistemica a questi medicinali, che può diminuire o abbreviare il loro effetto terapeutico.

Sulla base degli studi *in-vitro*, esiste la possibilità che nirmatrelvir inibisca MDR1 e OATP1B1 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Studi specifici sulle interazioni farmacologiche condotti con Paxlovid indicano che le interazioni farmacologiche sono principalmente dovute a ritonavir. Pertanto, le interazioni farmacologiche relative a ritonavir sono applicabili a Paxlovid.

I medicinali elencati nella Tabella 2 sono forniti come guida e non sono considerati un elenco completo di tutti i possibili medicinali controindicati o che potrebbero interagire con nirmatrelvir/ritonavir.

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

<b>Classe del medicinale</b>	<b>Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C<sub>max</sub>)</b>	<b>Osservazioni cliniche</b>
Antagonista dei recettori Alfa <sub>1</sub> -adrenergici	↑Alfuzosina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina che può determinare una ipotensione severa ed è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

<b>Classe del medicinale</b>	<b>Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C<sub>max</sub>)</b>	<b>Osservazioni cliniche</b>
	↑Tamsulosina	Tamsulosina è ampiamente metabolizzata, principalmente dal CYP3A4 e dal CYP2D6, entrambi inibiti da ritonavir. Evitare l'uso concomitante con Paxlovid.
Derivati dell'anfetamina	↑Anfetamina	Ritonavir somministrato a dosi elevate secondo il suo precedente utilizzo come agente antiretrovirale è probabile che inibisca il CYP2D6 e di conseguenza si prevede che aumenti la concentrazione di anfetamina e dei suoi derivati. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti avversi quando questi medicinali sono co-somministrati con Paxlovid.
Analgesici	↑Buprenorfina (57%, 77%),	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di buprenorfina e del suo metabolita attivo non ha determinato cambiamenti farmacodinamici clinicamente significativi in una popolazione di pazienti tolleranti agli oppioidi. Pertanto, potrebbe non essere necessaria una modifica della dose di buprenorfina quando i due medicinali sono somministrati insieme.
	↑Fentanil, ↑Ossicodone	Ritonavir inibisce il CYP3A4 e, di conseguenza, si prevede che aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi analgesici narcotici. Se è necessario l'uso concomitante con Paxlovid, prendere in considerazione una riduzione della dose di questi analgesici narcotici e monitorare attentamente gli effetti terapeutici e quelli indesiderati (inclusa la depressione respiratoria). Per ulteriori informazioni, fare riferimento agli RCP dei singoli prodotti.
	↓Metadone (36%, 38%)	Può essere necessario aumentare la dose di metadone quando somministrato in concomitanza a ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico a causa dell'induzione della glucuronidazione. La modifica della dose deve essere considerata in base alla risposta clinica del paziente alla terapia con metadone.

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
	↓Morfina	I livelli di morfina possono essere ridotti a causa dell'induzione della glucuronidazione da parte di ritonavir co-somministrato come potenziatore farmacocinetico.
	↑Petidina,	La co-somministrazione potrebbe comportare un aumento o un prolungamento degli effetti degli oppioidi. Se è necessario l'uso concomitante, considerare la riduzione della dose di petidina. Monitorare in caso di depressione respiratoria e sedazione.
	↓Piroxicam	Diminuzione dell'esposizione a piroxicam a causa dell'induzione del CYP2C9 dovuta a Paxlovid.
Antianginosi	↑Ranolazina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, si prevede un aumento delle concentrazioni di ranolazina. La co-somministrazione con ranolazina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Antiaritmici	↑Amiodarone ↑Flecainide	Considerato il rischio di un aumento sostanziale dell'esposizione ad amiodarone o flecainide e, di conseguenza, dei relativi eventi avversi, la co-somministrazione deve essere evitata a meno che si prenda in considerazione un approccio multidisciplinare per gestirla in sicurezza.
	↑Digossina	Questa interazione può essere dovuta alla modifica dell'efflusso di digossina mediato dalla P-gp da parte di ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico. Si prevede un aumento della concentrazione di digossina. Monitorare i livelli di digossina, se possibile, e la sicurezza ed efficacia della stessa.
	↑Disopiramide	Ritonavir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di disopiramide e ciò potrebbe comportare un aumento del rischio di eventi avversi come aritmie cardiache. Si deve usare cautela e si raccomanda di monitorare la concentrazione terapeutica di disopiramide, se disponibile.
	↑Dronedarone, ↑Propafenone,	È probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

<b>Classe del medicinale</b>	<b>Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C<sub>max</sub>)</b>	<b>Osservazioni cliniche</b>
	↑Chinidina	concentrazioni plasmatiche di dronedarone, propafenone e chinidina ed è pertanto controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Antiasmatici	↓Teofillina (43%, 32%)	Può essere necessaria una dose maggiore di teofillina quando co-somministrata con ritonavir, a causa dell'induzione del CYP1A2.
Antitumorali	↑Abemaciclib	Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir. La co-somministrazione di abemaciclib e Paxlovid deve essere evitata. Se questa co-somministrazione è giudicata inevitabile, fare riferimento al RCP di abemaciclib per le raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. Monitorare le reazioni avverse correlate ad abemaciclib.
	↑Afatinib	Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa della Proteina di Resistenza del Cancro al Seno (BCRP) e dell'inibizione acuta della P-gp da parte di ritonavir. L'entità dell'aumento dell'AUC e della C <sub>max</sub> dipende dalla tempistica della somministrazione di ritonavir. Si deve usare cautela nella somministrazione di afatinib con Paxlovid (fare riferimento al RCP di afatinib). Monitorare le reazioni avverse correlate ad afatinib.
	↑Apalutamide	Apalutamide è un induttore da moderato a forte del CYP3A4 e ciò può portare a una ridotta esposizione a nirmatrelvir/ritonavir e alla potenziale perdita di risposta virologica. Inoltre, le concentrazioni sieriche di apalutamide possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con ritonavir, con il conseguente potenziale di eventi avversi gravi, comprese le convulsioni. L'uso concomitante di Paxlovid con apalutamide è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
	↑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

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
	<p>↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastina ↑Vincristina,</p> <p>↑Encorafenib, ↑Ivosidenib</p> <p>Enzalutamide</p> <p>↑Fostamatinib</p> <p>↑Ibrutinib</p>	<p>nella somministrazione di ceritinib con Paxlovid. Fare riferimento al RCP di ceritinib per le raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. Monitorare le reazioni avverse correlate a ceritinib.</p> <p>Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con ritonavir con conseguente potenziale aumento dell'incidenza di eventi avversi.</p> <p>Le concentrazioni sieriche di encorafenib o ivosidenib possono essere aumentate quando co-somministrato con ritonavir, il che può aumentare il rischio di tossicità, incluso il rischio di eventi avversi gravi come il prolungamento dell'intervallo QT. Evitare la co-somministrazione di encorafenib o ivosidenib. Se si ritiene che il beneficio superi il rischio e si deve usare ritonavir, i pazienti devono essere attentamente monitorati per la sicurezza.</p> <p>Enzalutamide è un potente induttore del CYP3A4 e ciò può portare a una riduzione dell'esposizione a Paxlovid, a una potenziale perdita della risposta virologica e a possibile resistenza. L'uso concomitante di enzalutamide con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>La co-somministrazione di fostamatinib con ritonavir può aumentare l'esposizione al metabolita R406 di fostamatinib con conseguenti eventi avversi correlati alla dose come epatotossicità, neutropenia, ipertensione o diarrea. Fare riferimento al RCP di fostamatinib per le raccomandazioni sulla riduzione della dose se si verificano tali eventi.</p> <p>Le concentrazioni sieriche di ibrutinib possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, con conseguente aumento del rischio di tossicità compreso il rischio di sindrome da lisi tumorale. La co-somministrazione di ibrutinib e ritonavir deve essere evitata. Se si ritiene che il</p>

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
	<p>↑Neratinib</p> <p>↑Venetoclax</p>	<p>beneficio superi il rischio e si deve utilizzare ritonavir, ridurre la dose di ibrutinib a 140 mg e monitorare attentamente il paziente per la tossicità.</p> <p>Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir. L'uso concomitante di neratinib con Paxlovid è controindicato a causa di potenziali reazioni gravi e/o potenzialmente fatali, inclusa l'epatotossicità (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, con conseguente aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale alla dose iniziale e durante la fase di aumento ed è pertanto controindicato (vedere paragrafo 4.3 e fare riferimento al RCP di venetoclax). Per i pazienti che hanno completato la fase di aumento e stanno assumendo una dose giornaliera costante di venetoclax, ridurre la dose di venetoclax a 100 mg o meno (o ridurre almeno del 75% se già modificata per altri motivi) se utilizzato con potenti inibitori del CYP3A.</p>
Anticoagulanti	<p>↑Apixaban</p> <p>↑Dabigatran (94%, 133%)*</p> <p>↑Rivaroxaban (153%, 53%)</p>	<p>La combinazione di inibitori della P-gp e potenti inibitori del CYP3A4 aumenta i livelli ematici di apixaban e il rischio di sanguinamento. Le raccomandazioni posologiche per la co-somministrazione di apixaban con Paxlovid dipendono dalla dose di apixaban. Per dosi di apixaban da 5 mg o 10 mg due volte al giorno, ridurre la dose di apixaban del 50%. Nei pazienti che già assumono apixaban 2,5 mg due volte al giorno, evitare la co-somministrazione con Paxlovid.</p> <p>Si prevede che la somministrazione concomitante di Paxlovid aumenti le concentrazioni di dabigatran con conseguente aumentato rischio di sanguinamento. Ridurre la dose di dabigatran o evitare l'uso concomitante.</p>

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
	Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9%, 9%), ↓↔R-Warfarin (33%)	<p>L'inibizione del CYP3A e della P-gp porta ad un aumento dei livelli plasmatici e degli effetti farmacodinamici di rivaroxaban che possono portare ad un aumento del rischio di sanguinamento. Pertanto, l'uso di Paxlovid non è raccomandato nei pazienti che ricevono rivaroxaban.</p> <p>L'induzione del CYP1A2 e CYP2C9 porta a livelli ridotti di R-warfarin mentre si osserva un piccolo effetto farmacocinetico su S-warfarin quando co-somministrato con ritonavir. Livelli ridotti di R-warfarin possono portare a una riduzione dell'effetto anticoagulante, pertanto si raccomanda di monitorare i parametri della coagulazione quando warfarin è co-somministrato con ritonavir.</p>
Anticonvulsivanti	Carbamazepina*, Fenobarbitale, Fenitoina, Primidone  ↑Clonazepam  ↓Divalproex, Lamotrigina	<p>Carbamazepina riduce AUC e C<sub>max</sub> di nirmatrelvir rispettivamente del 55% e del 43%. Fenobarbitale, fenitoina e primidone sono potenti induttori del CYP3A4 e ciò può portare a una ridotta esposizione a nirmatrelvir e ritonavir e a una potenziale perdita della risposta virologica. L'uso concomitante di carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina e primidone con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di clonazepam quando co-somministrato con Paxlovid e si raccomanda il monitoraggio clinico.</p> <p>Ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico induce l'ossidazione da parte del CYP2C9 e la glucuronidazione e, di conseguenza, si prevede che riduca le concentrazioni plasmatiche degli anticonvulsivanti. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici o degli effetti terapeutici quando questi medicinali vengono somministrati in concomitanza con ritonavir.</p>

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

<b>Classe del medicinale</b>	<b>Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C<sub>max</sub>)</b>	<b>Osservazioni cliniche</b>
Anticorticosteroidi	↑Ketoconazolo (3,4 volte, 55%)	Ritonavir inibisce il metabolismo di ketoconazolo mediato dal CYP3A. A causa dell'aumentata incidenza di reazioni avverse gastrointestinali ed epatiche, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di ketoconazolo quando co-somministrato con ritonavir.
Antidepressivi	↑Amitriptilina, Fluoxetina, Imipramina, Nortriptilina, Paroxetina, Sertralina	È probabile che ritonavir somministrato a dosi elevate secondo il suo precedente utilizzo come agente antiretrovirale inibisca il CYP2D6 e, di conseguenza, aumenti le concentrazioni di imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando questi medicinali vengono somministrati in concomitanza con dosi antiretrovirali di ritonavir.
Antigottosi	↑Colchicina	Si prevede che le concentrazioni di colchicina aumentino in caso di co-somministrazione con ritonavir. In pazienti trattati con colchicina e ritonavir (inibizione del CYP3A4 e della P-gp) sono state riportate interazioni farmacologiche potenzialmente fatali e fatali. L'uso concomitante di colchicina con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Anti HCV	↑Glecaprevir/pibrentasvir  ↑Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione di P-gp, BCRP e OATP1B da parte di ritonavir. La co-somministrazione di glecaprevir/pibrentasvir e Paxlovid non è raccomandata a causa di un aumento del rischio di innalzamento delle ALT associato ad una maggiore esposizione a glecaprevir.  Le concentrazioni sieriche possono aumentare a causa dell'inibizione di OATP1B da parte di ritonavir. La co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e Paxlovid non è raccomandata. Per ulteriori informazioni, fare riferimento all'RCP di sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
Antistaminici	↑Fexofenadina	Ritonavir può modificare l'efflusso di fexofenadina mediato dalla P-gp quando

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
	<p>↑Loratadina</p> <p>↑Terfenadina</p>	<p>somministrato come potenziatore farmacocinetico, determinando un aumento delle concentrazioni di fexofenadina.</p> <p>Ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico inibisce il CYP3A e di conseguenza si prevede che aumenti le concentrazioni plasmatiche di loratadina. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando loratadina è co-somministrata con ritonavir.</p> <p>Aumento delle concentrazioni plasmatiche di terfenadina. Pertanto, in ragione dell'aumento del rischio di gravi aritmie dovute a questo agente, l'uso concomitante con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p>
Anti-HIV	<p>↑Bictegravir/ ↔Emtricitabina/ ↑Tenofovir</p> <p>↑Efavirenz (21%)</p> <p>↑Maraviroc (161%, 28%)</p> <p>↓Raltegravir (16%, 1%)</p> <p>↓Zidovudina (25%, ND)</p>	<p>Ritonavir può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di bictegravir attraverso l'inibizione del CYP3A. Si prevede che ritonavir aumenti l'assorbimento di tenofovir alafenamide mediante l'inibizione della P-gp, aumentando così la concentrazione sistemica di tenofovir.</p> <p>Quando efavirenz è co-somministrato con ritonavir è stata osservata una maggiore frequenza di reazioni avverse (ad es. capogiro, nausea, parestesia) e risultati di laboratorio anomali (aumento degli enzimi epatici). Per ulteriori informazioni, fare riferimento al RCP di efavirenz.</p> <p>Ritonavir aumenta i livelli sierici di maraviroc a causa dell'inibizione del CYP3A. Maraviroc può essere somministrato con ritonavir per aumentare l'esposizione a maraviroc. Per ulteriori informazioni, fare riferimento al RCP di maraviroc.</p> <p>La co-somministrazione di ritonavir e raltegravir determina una riduzione minore dei livelli di raltegravir.</p> <p>Ritonavir può indurre la glucuronidazione di zidovudina, con conseguente lieve</p>

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
		diminuzione dei livelli di zidovudina. Non dovrebbero essere necessarie modifiche della dose.
Antiinfettivi	<p>↓Atovaquone</p> <p>↑Bedaquilina</p> <p>↑Claritromicina (77%, 31%), ↓Metabolita 14-OH della claritromicina (100%, 99%)</p> <p>Delamanid</p>	<p>Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico, induce glucuronidazione e di conseguenza si prevede che riduca le concentrazioni plasmatiche di atovaquone. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici o degli effetti terapeutici quando atovaquone è co-somministrato con ritonavir.</p> <p>Non sono disponibili studi di interazione solo con ritonavir. A causa del rischio di eventi avversi correlati a bedaquilina, la co-somministrazione deve essere evitata. Se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina e ritonavir deve essere effettuata con cautela. Si raccomanda un monitoraggio più frequente dell'elettrocardiogramma e delle transaminasi (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di bedaquilina).</p> <p>A causa dell'ampia finestra terapeutica di claritromicina, non dovrebbe essere necessaria una riduzione della dose nei pazienti con funzione renale normale. Dosi di claritromicina superiori a 1 g al giorno non devono essere somministrate in concomitanza con ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico. Per i pazienti con compromissione renale, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di claritromicina: per i pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 mL/min la dose deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafo 4.2 per i pazienti con compromissione renale severa).</p> <p>Non sono disponibili studi di interazione solo con ritonavir. In uno studio di interazione farmacologica su volontari sani di delamanid 100 mg due volte al giorno e lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno per 14 giorni, l'esposizione al metabolita DM-6705 di delamanid è aumentata del 30%. A causa del rischio di</p>

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
	<p>↑Eritromicina, ↑Itraconazolo*</p> <p>↑Acido fusidico (somministrato per via sistemica)</p> <p>↑Rifabutina (4 volte, 2,5 volte), ↑Metabolita 25-O-desacetil della rifabutina (38 volte, 16 volte)</p> <p>Rifampicina, Rifapentina</p> <p>Sulfametossazolo/trimetoprim</p>	<p>prolungamento dell'intervallo QTc associato a DM-6705, se si ritiene necessaria la co-somministrazione di delamanid con ritonavir, si raccomanda un monitoraggio ECG molto frequente durante l'intero periodo di trattamento con Paxlovid (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di delamanid).</p> <p>Itraconazolo aumenta AUC e C<sub>max</sub> di nirmatrelvir rispettivamente del 39% e del 19%. Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico, inibisce il CYP3A4 e di conseguenza si prevede che aumenti le concentrazioni plasmatiche di itraconazolo ed eritromicina. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando eritromicina o itraconazolo sono co-somministrati con ritonavir.</p> <p>Considerato il rischio di un aumento sostanziale dell'esposizione all'acido fusidico (somministrato per via sistemica) e, di conseguenza, degli eventi avversi correlati, la co-somministrazione deve essere evitata salvo adottare un approccio multidisciplinare per gestirla in sicurezza.</p> <p>A causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir, è previsto un aumento dell'esposizione alla rifabutina. E' raccomandato un approccio multidisciplinare per gestire in sicurezza la co-somministrazione e la necessità di una riduzione della dose di rifabutina.</p> <p>Rifampicina e rifapentina sono potenti induttori del CYP3A4 e ciò può portare a una ridotta esposizione a nirmatrelvir/ritonavir, a una potenziale perdita della risposta virologica e a possibile resistenza. L'uso concomitante di rifampicina o rifapentina con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>Non dovrebbe essere necessaria una modifica della dose di</p>

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
	↓Voriconazolo (39%, 24%)	<p>sulfametossazolo/trimetoprim durante la terapia concomitante con ritonavir.</p> <p>La co-somministrazione di voriconazolo e ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico deve essere evitata, a meno che una valutazione del rapporto beneficio/rischio per il paziente giustifichi l'uso di voriconazolo.</p>
Antipsicotici	↑Clozapina	Considerato il rischio di un aumento dell'esposizione alla clozapina e, di conseguenza, degli eventi avversi correlati, la co-somministrazione deve essere evitata salvo adottare un approccio multidisciplinare per gestirla in sicurezza.
	↑Aloperidolo, ↑Risperidone, ↑Tioridazina	È probabile che ritonavir inibisca il CYP2D6 e si prevede quindi che aumenti le concentrazioni di aloperidolo, risperidone e tioridazina. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando questi medicinali vengono somministrati in concomitanza con dosi antiretrovirali di ritonavir.
	↑Lurasidone	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, si prevede un aumento delle concentrazioni di lurasidone. La co-somministrazione con lurasidone è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
	↑Pimozide	La co-somministrazione con ritonavir è probabile che generi un incremento delle concentrazioni di pimozide nel plasma ed è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).
	↑Quetiapina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, si prevede un aumento delle concentrazioni di quetiapina. La co-somministrazione di Paxlovid e quetiapina è controindicata in quanto può aumentare la tossicità correlata a quetiapina (vedere paragrafo 4.3).
Agenti per iperplasia prostatica benigna	↑Silodosina	La co-somministrazione è controindicata a causa della potenziale ipotensione posturale (vedere paragrafo 4.3).

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
β2-agonista (a lunga durata d'azione)	↑Salmeterolo	Ritonavir inibisce il CYP3A4 e, di conseguenza, è previsto un aumento pronunciato delle concentrazioni plasmatiche di salmeterolo, con conseguente aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari associati a salmeterolo, inclusi prolungamento dell'intervallo QT, palpitazioni e tachicardia sinusale. Pertanto, evitare l'uso concomitante con Paxlovid.
Calcioantagonisti	↑Amlodipina, ↑Diltiazem, ↑Felodipina, ↑Nicardipina, ↑Nifedipina, ↑Verapamil  ↑Lercanidipina	Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A4 e di conseguenza si prevede che aumenti le concentrazioni plasmatiche dei calcioantagonisti. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina o verapamil vengono somministrati in concomitanza con ritonavir.  Considerato il rischio di un aumento significativo dell'esposizione alla lercanidipina e, di conseguenza, degli eventi avversi correlati, la co-somministrazione deve essere evitata salvo adottare un approccio multidisciplinare per gestirla in sicurezza.
Agenti cardiovascolari	↑Aliskiren  ↑Cilostazolo  Clopidogrel  ↑Eplerenone  ↑Ivabradina	Evitare l'uso concomitante con Paxlovid.  Si raccomanda l'adeguamento della dose di cilostazolo. Per ulteriori informazioni, fare riferimento all'RCP di cilostazolo.  La co-somministrazione con clopidogrel può diminuire i livelli del metabolita attivo di clopidogrel. Evitare l'uso concomitante con Paxlovid.  La co-somministrazione con eplerenone è controindicata a causa della potenziale iperkaliemia (vedere paragrafo 4.3).  La co-somministrazione con ivabradina è controindicata a causa del rischio di bradicardia o disturbi della conduzione (vedere paragrafo 4.3).

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
	↑Ticagrelor	Considerato il rischio di un aumento sostanziale dell'esposizione a ticagrelor e, di conseguenza, dei relativi eventi avversi, la co-somministrazione deve essere evitata salvo adottare un approccio multidisciplinare per gestirla in sicurezza.
Potenziatori del regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica	↑Elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor, ↑Ivacaftor, ↑Tezacaftor/ivacaftor	Ridurre la dose in caso di co-somministrazione con Paxlovid. Per ulteriori informazioni, fare riferimento agli RCP dei singoli prodotti.
	Lumacaftor/ivacaftor	La co-somministrazione è controindicata a causa della potenziale perdita della risposta virologica e della possibile resistenza (vedere paragrafo 4.3).
Inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4).	↑Saxagliptin	Si raccomanda un adeguamento della dose di saxagliptin a 2,5 mg una volta al giorno.
Antagonisti dell'endotelina	↑Bosentan	La co-somministrazione di bosentan e ritonavir ha comportato un aumento delle concentrazioni massime di bosentan allo stato stazionario (C <sub>max</sub> ) e l'AUC. Evitare l'uso concomitante con Paxlovid. Per ulteriori informazioni, fare riferimento al RCP di bosentan.
	↑Riociguat	Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di ritonavir. La co-somministrazione di riociguat con Paxlovid non è raccomandata (fare riferimento al RCP di riociguat).
Derivati dell'ergot	↑Diidroergotamina, ↑Ergonovina, ↑Ergotamina, ↑Metilergonovina	È probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati dell'ergot ed è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Agente per la motilità gastrointestinale	↑Cisapride	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride. Pertanto, in ragione dell'aumento del rischio di gravi aritmie dovute a questo agente, l'uso concomitante con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
Prodotti erboristici	Erba di San Giovanni	Preparati a base di erbe contenenti erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> ) per via del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche ed effetti clinici ridotti di nirmatrelvir e ritonavir; pertanto, l'uso concomitante con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Inibitori della HMG Co-A reduttasi	<p>↑Lovastatina, Simvastatina</p> <p>↑Atorvastatina, Rosuvastatina (31%, 112%)*</p> <p>↑Fluvastatina, Pravastatina</p>	<p>Si prevede che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi che dipendono fortemente dal metabolismo del CYP3A, come lovastatina e simvastatina, abbiano concentrazioni plasmatiche notevolmente aumentate quando somministrati contemporaneamente a ritonavir a dosi elevate secondo il suo precedente utilizzo come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico. Poiché l'aumento delle concentrazioni di lovastatina e simvastatina può predisporre i pazienti a miopatie, inclusa la rabdomiolisi, l'associazione di questi medicinali con ritonavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>Atorvastatina è meno dipendente dal CYP3A per il metabolismo. Sebbene l'eliminazione di rosuvastatina non dipenda dal CYP3A, è stato riportato un aumento dell'esposizione a rosuvastatina con la co-somministrazione di ritonavir. Il meccanismo di questa interazione non è chiaro, ma potrebbe essere il risultato dell'inibizione del trasportatore. Quando usato con ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, devono essere somministrate le dosi più basse possibili di atorvastatina o rosuvastatina.</p> <p>Sebbene non dipenda dal CYP3A per il metabolismo, l'esposizione a pravastatina e fluvastatina può essere aumentata a causa dell'inibizione del trasportatore. Durante il trattamento con Paxlovid, prendere in considerazione di sospendere temporaneamente pravastatina e fluvastatina.</p>
Contraccettivi ormonali	↓Etinilestradiolo (40%, 32%)	A causa delle riduzioni delle concentrazioni di etinilestradiolo con l'uso concomitante di ritonavir a dosi elevate

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
		secondo il suo precedente utilizzo come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, devono essere presi in considerazione metodi contraccettivi di barriera o non ormonali. È probabile che ritonavir modifichi il profilo di sanguinamento dell'utero e riduca l'efficacia dei contraccettivi contenenti estradiolo.
Immunosoppressori	↑Voclosporina	La co-somministrazione è controindicata a causa della potenziale nefrotossicità acuta e/o cronica (vedere paragrafo 4.3).
Immunosoppressori	<p>Inibitori della calcineurina:            ↑Ciclosporina,            ↑Tacrolimus</p> <p>Inibitori di mTOR:            ↑Everolimus,            ↑Sirolimus</p>	Ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico inibisce il CYP3A4 e, di conseguenza, si prevede che aumenti le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus. Questa co-somministrazione deve essere considerata solo con un monitoraggio attento e regolare delle concentrazioni ematiche dell'immunosoppressore, per ridurre la dose dell'immunosoppressore in conformità alle linee guida più recenti ed evitare una sovraesposizione con conseguente aumento delle reazioni avverse gravi dell'immunosoppressore. È importante che il monitoraggio attento e regolare sia effettuato non solo durante la co-somministrazione con Paxlovid ma sia continuato anche dopo il trattamento con Paxlovid. Come generalmente raccomandato per la gestione delle interazioni farmacologiche, è necessario un approccio multidisciplinare per gestire la complessità di questa co-somministrazione (vedere paragrafo 4.4).
Inibitori della Janus chinasi (JAK)	↑Tofacitinib	Si raccomanda un aggiustamento della dose di tofacitinib. Per ulteriori informazioni, fare riferimento all'RCP di tofacitinib.
	↑Upadacitinib	Le raccomandazioni posologiche per la co-somministrazione di upadacitinib con Paxlovid dipendono dall'indicazione di upadacitinib. Per ulteriori informazioni, fare riferimento all'RCP di upadacitinib.
Farmaci che modificano il profilo lipidico	↑Lomitapide	Gli inibitori del CYP3A4 aumentano l'esposizione a lomitapide, con forti inibitori l'esposizione aumenta di circa 27 volte. A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, si prevede un

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

<b>Classe del medicinale</b>	<b>Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C<sub>max</sub>)</b>	<b>Osservazioni cliniche</b>
		aumento delle concentrazioni di lomitapide. L'uso concomitante di Paxlovid con lomitapide è controindicato (vedere le informazioni sulla prescrizione di lomitapide) (vedere paragrafo 4.3).
Antiemetici	↑Eletriptan	La co-somministrazione di eletriptan entro almeno 72 ore dall'assunzione di Paxlovid è controindicata a causa del rischio di reazioni avverse gravi, inclusi eventi cardiovascolari e cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.3).
	↑Rimegepant	Evitare l'uso concomitante con Paxlovid.
Antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi	↑Finerenone	La co-somministrazione è controindicata a causa del rischio di reazioni avverse gravi, tra cui iperkaliemia, ipotensione e iponatriemia (vedere paragrafo 4.3).
Antagonisti dei recettori muscarinici	↑Darifenacina	Considerato il rischio di un aumento sostanziale dell'esposizione a darifenacina e, di conseguenza, dei relativi eventi avversi, la co somministrazione deve essere evitata a meno che si prenda in considerazione un approccio multidisciplinare per gestirla in sicurezza.
	↑Solifenacina	Considerato il rischio di un aumento sostanziale dell'esposizione a solifenacina e, di conseguenza, dei relativi eventi avversi, la co somministrazione deve essere evitata salvo adottare un approccio multidisciplinare per gestirla in sicurezza.
Agenti neuropsichiatrici	↑Aripiprazolo, ↑Brexpiprazolo	Si raccomanda un adeguamento della dose di aripiprazolo e brexpiprazolo. Per ulteriori informazioni, fare riferimento agli RCP di aripiprazolo e brexpiprazolo.
	↑Cariprazina	La co-somministrazione è controindicata a causa dell'aumentata esposizione plasmatica di cariprazina e dei suoi metaboliti attivi (vedere paragrafo 4.3).
Antagonisti degli oppioidi	↑Naloxegol	La co-somministrazione è controindicata a causa del rischio di sintomi di astinenza da oppioidi (vedere paragrafo 4.3).

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
Inibitori della fosfodiesterasi (PDE5)	↑Avanafil (13 volte, 2,4 volte), ↑Sildenafil (11 volte, 4 volte), ↑Tadalafil (124%, ↔), ↑Vardenafil (49 volte, 13 volte)	L'uso concomitante di avanafil, sildenafil, tadalafil e vardenafil con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Sedativi/ipnotici	↑Alprazolam (2,5 volte, ↔)  ↑Buspirone  ↑Clorazepato, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam,  ↑Midazolam orale (1330%, 268%)* e midazolam parenterale	<p>Il metabolismo di alprazolam è inibito a seguito dell'introduzione di ritonavir. Si richiede cautela durante i primi giorni in cui alprazolam è co-somministrato con ritonavir a dosi elevate secondo il suo precedente utilizzo come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, prima che si sviluppi l'induzione del metabolismo di alprazolam.</p> <p>Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A e, di conseguenza, si prevede che aumenti le concentrazioni plasmatiche di buspirone. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando buspirone viene somministrato in concomitanza con ritonavir.</p> <p>È probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam ed è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>Midazolam è ampiamente metabolizzato dal CYP3A4. La co-somministrazione con Paxlovid può causare un forte aumento della concentrazione di midazolam. Si prevede che le concentrazioni plasmatiche di midazolam siano significativamente più elevate quando midazolam viene somministrato per via orale. Pertanto, la co-somministrazione di Paxlovid con midazolam orale è controindicata (vedere paragrafo 4.3), mentre si deve usare cautela con la co-somministrazione di Paxlovid e midazolam parenterale. Dati disponibili relativi all'uso concomitante di midazolam parenterale con altri inibitori della proteasi suggeriscono un possibile aumento dei livelli plasmatici di midazolam da 3 a 4 volte. Se Paxlovid è co-somministrato con midazolam</p>

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
	↑Triazolam (> 20 volte, 87%)	<p>parenterale, ciò deve essere fatto in un'unità di terapia intensiva (ICU) o in un ambiente simile che assicuri uno stretto monitoraggio clinico e un'adeguata gestione medica in caso di depressione respiratoria e/o prolungata sedazione. Deve essere presa in considerazione una modifica della dose di midazolam, specialmente se viene somministrata più di una singola dose di midazolam.</p> <p>È probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di triazolam ed è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
Sonniferi	↑Zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem e ritonavir possono essere co-somministrati con un attento monitoraggio degli effetti sedativi eccessivi.
Cessazione dell'abitudine al fumo	↓Bupropione (22%, 21%)	Bupropione è metabolizzato principalmente dal CYP2B6. Si prevede che la co-somministrazione di bupropione con dosi ripetute di ritonavir riduca i livelli di bupropione. Si pensa che questi effetti rappresentino l'induzione del metabolismo del bupropione. Tuttavia, poiché è stato dimostrato che ritonavir inibisce anche il CYP2B6 <i>in vitro</i> , la dose raccomandata di bupropione non deve essere superata. A differenza della somministrazione a lungo termine di ritonavir, non vi è stata alcuna interazione significativa con bupropione dopo la somministrazione a breve termine di basse dosi di ritonavir (200 mg due volte al giorno per 2 giorni), suggerendo che le riduzioni delle concentrazioni di bupropione possono manifestarsi diversi giorni dopo l'inizio della co-somministrazione di ritonavir.
Steroidi	Budesonide, Fluticasone propionato per via inalatoria, iniettabile o intranasale, Triamcinolone	Sono stati riportati effetti sistemici dei corticosteroidi, inclusa la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (i livelli plasmatici di cortisolo sono diminuiti dell'86%) in pazienti trattati con ritonavir e fluticasone propionato per via inalatoria o intranasale; effetti simili potrebbero verificarsi anche con altri corticosteroidi metabolizzati dal CYP3A, ad esempio budesonide e triamcinolone. Di conseguenza, la co-somministrazione di

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
	<p>↑Desametasone</p> <p>↑Prednisolone (28%, 9%)</p>	<p>ritonavir a dosi elevate secondo il suo precedente utilizzo come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico e questi glucocorticoidi non è raccomandata a meno che il potenziale beneficio del trattamento non superi il rischio di effetti sistemici dei corticosteroidi. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose del glucocorticoide con un attento monitoraggio degli effetti locali e sistemici o il passaggio a un glucocorticoide, che non è un substrato per il CYP3A4 (ad es. beclometasone). Inoltre, in caso di sospensione dei glucocorticoidi, può essere necessaria una riduzione progressiva della dose per un periodo più lungo.</p> <p>Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A e, di conseguenza, si prevede che aumenti le concentrazioni plasmatiche di desametasone. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando desametasone viene somministrato in concomitanza con ritonavir.</p> <p>Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando prednisolone viene somministrato in concomitanza con ritonavir. L'AUC del metabolita prednisolone è aumentata rispettivamente del 37% e del 28% dopo 4 e 14 giorni di ritonavir.</p>
Terapia ormonale sostitutiva per la tiroide	Levotiroxina	Sono stati segnalati casi post-marketing che indicano una potenziale interazione tra prodotti contenenti ritonavir e levotiroxina. L'ormone tireostimolante (TSH) deve essere monitorato nei pazienti trattati con levotiroxina almeno il primo mese dopo l'inizio e/o la fine del trattamento con ritonavir.
Antagonisti del recettore della vasopressina	↑Tolvaptan	La co-somministrazione è controindicata a causa del rischio di disidratazione, ipovolemia e iperkaliemia (vedere paragrafo 4.3).

Abbreviazioni: ALT = alanina aminotransferasi, AUC = area sotto la curva.

**Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C <sub>max</sub> )	Osservazioni cliniche
-----------------------	--	-----------------------

\* Risultati degli studi sulle interazioni farmacologiche (DDI) condotti con Paxlovid (vedere paragrafo 5.2).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Donne in età fertile

Sono disponibili dati limitati riguardo all'uso di Paxlovid nelle donne incinte che danno indicazioni sul rischio associato al medicinale di effetti avversi sullo sviluppo; le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale e, come misura precauzionale, per 7 giorni dopo il completamento del trattamento.

L'uso di ritonavir può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali combinati. Le pazienti che usano contraccettivi ormonali combinati devono essere informate di utilizzare un metodo contraccettivo alternativo efficace o un metodo contraccettivo di barriera aggiuntivo durante il trattamento con questo medicinale e fino a un ciclo mestruale dopo aver interrotto il trattamento (vedere paragrafo 4.5).

##### Gravidanza

Sono disponibili dati limitati relativi all'uso di Paxlovid in donne in gravidanza.

I dati sugli animali relativi all'uso di nirmatrelvir hanno evidenziato tossicità sullo sviluppo nel coniglio (minore peso corporeo fetale) ma non nel ratto (vedere paragrafo 5.3).

Durante la gravidanza, un gran numero di donne esposto a ritonavir non indica alcun aumento della percentuale di difetti congeniti rispetto alle percentuali osservate nei sistemi di sorveglianza dei difetti congeniti basati sulla popolazione.

I dati sugli animali trattati con ritonavir hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Paxlovid non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano un metodo contraccettivo a meno che le condizioni cliniche rendano necessario il trattamento con questo medicinale.

##### Allattamento

Nirmatrelvir e ritonavir sono escreti nel latte materno (vedere paragrafo 5.2).

Non sono disponibili dati sugli effetti di nirmatrelvir e ritonavir sui neonati/lattanti allattati con latte materno né sulla produzione di latte. Non è possibile escludere un rischio per i neonati/lattanti. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento e, come misura precauzionale, per 48 ore dopo il completamento del trattamento.

##### Fertilità

Non ci sono dati relativi agli effetti di Paxlovid (nirmatrelvir e ritonavir) o di ritonavir da solo sulla fertilità nell'essere umano. Nirmatrelvir e ritonavir, in sperimentazioni separate, non hanno prodotto effetti sulla fertilità nei ratti (vedere paragrafo 5,3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Si prevede che Paxlovid non alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni riportate durante il trattamento con Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) sono state disgeusia (4,6%), diarrea (3,0%), cefalea (1,2%) e vomito (1,2%).

##### Tabella con l'elenco delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza del medicinale si basa sulle reazioni avverse riportate nelle sperimentazioni cliniche e nelle segnalazioni spontanee.

Le reazioni avverse riportate nella Tabella 3 sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 3: Reazioni avverse con Paxlovid**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Categoria di frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
	Raro	Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Comune	Disgeusia, cefalea
Patologie vascolari	Non comune	Ipertensione
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, vomito, nausea
	Non comune	Dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea*
	Raro	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, prurito*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Mialgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Malessere

\* Queste reazioni avverse sono anche manifestazioni di una reazione di ipersensibilità.

##### Descrizione di reazioni avverse specifiche

###### *Pazienti con compromissione renale severa*

Sulla base di dati limitati provenienti da uno studio di fase 1 in aperto, il profilo di sicurezza di Paxlovid nei partecipanti con compromissione renale severa, compresi quelli che necessitavano di emodialisi, è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato nelle sperimentazioni cliniche.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Il trattamento del sovradosaggio con Paxlovid deve consistere in misure generali di supporto, compreso il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con questo medicinale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori delle proteasi, codice ATC: J05AE30

#### Meccanismo d'azione

Nirmatrelvir è un inibitore peptidomimetico della proteasi principale (M<sup>pro</sup>) di SARS-CoV-2, nota anche come proteasi 3C-simile (3CL<sup>pro</sup>) o proteasi nsp5. L'inibizione della M<sup>pro</sup> di SARS-CoV-2 rende la proteina incapace di elaborare i precursori poliproteici e ciò determina la prevenzione della replicazione virale.

Ritonavir inibisce il metabolismo di nirmatrelvir mediato dal CYP3A, fornendo così un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nirmatrelvir.

#### Attività antivirale

Nirmatrelvir ha mostrato attività antivirale contro l'infezione da SARS-CoV-2 delle cellule epiteliali bronchiali umane normali differenziate (dNHBE), una linea cellulare primaria dell'epitelio alveolare polmonare umano (valore EC<sub>50</sub> pari a 61,8 nM e valore EC<sub>90</sub> pari a 181 nM) dopo 3 giorni di esposizione al medicinale.

L'attività antivirale di nirmatrelvir contro le sottovarianti 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, EG.5 e JN.1 è stata valutata nelle cellule Vero E6-TMPRSS2 in presenza di un inibitore della P-gp. Nirmatrelvir aveva un valore di EC<sub>50</sub> mediano pari a 88 nM (intervallo: 39-146 nM) contro le sottovarianti Omicron, riflettendo una variazione ≤ 1,8 volte del valore EC<sub>50</sub> rispetto all'isolato USA-WA1/2020.

Inoltre, l'attività antivirale di nirmatrelvir contro le varianti SARS-CoV-2 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Lambda, Mu e Omicron BA.1 è stata valutata nelle cellule knockout Vero E6 P-gp. Nirmatrelvir aveva un valore di EC<sub>50</sub> mediano pari a 25 nM (intervallo: 16-141 nM). La variante Beta era la variante testata meno suscettibile, con una variazione di 3,7 volte del valore EC<sub>50</sub> rispetto all'isolato USA-WA1/2020. Le altre varianti presentavano variazioni ≤ 1,1 volte del valore EC<sub>50</sub> rispetto a USA-WA1/2020.

#### *Resistenza antivirale nelle colture cellulari e nei saggi biochimici*

Sono stati identificati residui della M<sup>pro</sup> di SARS-CoV-2 potenzialmente associati alla resistenza a nirmatrelvir utilizzando svariati metodi, tra cui la selezione della resistenza al virus SARS-CoV-2, il test dei virus SARS-CoV-2 ricombinanti con sostituzioni della M<sup>pro</sup> e saggi biochimici con M<sup>pro</sup> di SARS-CoV-2 ricombinante contenenti sostituzioni di amminoacidi. Nella Tabella 4 sono indicate le sostituzioni della M<sup>pro</sup> e le combinazioni di sostituzioni della M<sup>pro</sup> riscontrate nel virus SARS-CoV-2 selezionato in base alla resistenza a nirmatrelvir in coltura cellulare. Ogni sostituzione della M<sup>pro</sup> è riportata indipendentemente dal suo manifestarsi singolarmente o in combinazione con altre sostituzioni della M<sup>pro</sup>. Si noti che le sostituzioni S301P e T304I della M<sup>pro</sup> si sovrappongono alle posizioni P6 e P3 del sito di clivaggio nsp5/nsp6 nel dominio C-terminale della M<sup>pro</sup>. Le sostituzioni in altri siti di clivaggio della M<sup>pro</sup> non sono state associate alla resistenza a nirmatrelvir nella coltura cellulare. La significatività clinica di queste sostituzioni non è nota.

**Tabella 4: Sostituzioni amminoacidiche della M<sup>pro</sup> di SARS-CoV-2 selezionate in base alla resistenza a nirmatrelvir in coltura cellulare (variazione del valore EC<sub>50</sub> > 5 volte)**

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)
--

La maggior parte delle singole e alcune doppie sostituzioni amminoacidiche della M<sup>pro</sup> identificate che hanno ridotto la suscettibilità del virus SARS-CoV-2 a nirmatrelvir hanno provocato una variazione < 5 volte del valore EC<sub>50</sub> rispetto al SARS-CoV-2 wild-type. In generale, triple e alcune doppie sostituzioni amminoacidiche della M<sup>pro</sup> hanno portato a variazioni > 5 volte del valore EC<sub>50</sub> rispetto a quelle del virus wild-type. La significatività clinica di queste sostituzioni deve essere ulteriormente compresa.

#### Rebound della carica virale

I rebound dell'RNA virale nasale post-trattamento sono stati osservati il Giorno 10 e/o il Giorno 14 in un sottogruppo di pazienti trattati con Paxlovid e placebo nello studio EPIC-HR, indipendentemente dai sintomi di COVID-19. Nello studio EPIC-HR, l'incidenza del rebound virale si è verificata sia nei partecipanti trattati con Paxlovid sia in quelli non trattati (placebo), ma con un'incidenza numericamente maggiore nel braccio trattato con Paxlovid (6,3% rispetto a 4,2%). Il rebound virale e la recidiva dei sintomi di COVID-19 non sono stati associati a progressione a malattia severa, compresi ospedalizzazione, decesso o comparsa di resistenza.

#### Efficacia clinica

L'efficacia di Paxlovid si basa sull'analisi ad interim e sull'analisi finale di supporto di EPIC-HR, uno studio di fase 2/3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in partecipanti adulti sintomatici non ospedalizzati con diagnosi confermata in laboratorio di infezione da SARS-CoV-2. I partecipanti idonei avevano un'età pari o superiore a 18 anni con almeno 1 dei seguenti fattori di rischio per la progressione verso la malattia severa: diabete, sovrappeso (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>), malattia polmonare cronica (inclusa l'asma), malattia renale cronica, fumatore abituale, malattia immunosoppressiva o trattamento immunosoppressivo, malattie cardiovascolari, ipertensione, anemia falciforme, disturbi dello sviluppo neurologico, cancro attivo, dipendenza tecnologica di natura medica, oppure avevano almeno 60 anni indipendentemente dalle comorbilità. Nello studio sono stati inclusi i partecipanti con insorgenza dei sintomi di COVID-19 ≤ 5 giorni. Lo studio ha escluso i soggetti vaccinati o con una storia nota di precedente infezione da COVID-19.

I partecipanti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/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 o decesso per qualsiasi causa correlati a COVID-19 fino al Giorno 28. L'analisi è stata condotta nel set di analisi intent-to-treat modificato (mITT) (tutti i partecipanti trattati con insorgenza dei sintomi ≤ 3 giorni che al basale non avevano ricevuto né ci si aspettava che ricevessero un trattamento terapeutico con mAb per COVID-19), nel set di analisi mITT1 (tutti i partecipanti trattati con insorgenza dei sintomi ≤ 5 giorni che al basale non avevano ricevuto né ci si aspettava che ricevessero un trattamento terapeutico con mAb per COVID-19) e nel set di analisi mITT2 (tutti i partecipanti trattati con insorgenza dei sintomi ≤ 5 giorni).

In totale sono stati randomizzati 2.113 partecipanti a ricevere Paxlovid o placebo. Al basale, l'età media era di 45 anni e il 12% dei partecipanti aveva un'età pari o superiore a 65 anni (3% erano di età pari o superiore a 75 anni); il 51% dei soggetti era di sesso maschile; il 71% era bianco, il 4% era nero o afroamericano e il 15% era asiatico; il 41% era ispanico o latino; il 67% dei partecipanti aveva manifestato sintomi ≤ 3 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio; l'80% aveva un IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> (il 36% aveva un IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>); l'11% aveva il diabete mellito; meno dell'1% della

popolazione in studio aveva immuno-deficienza, il 49% dei partecipanti era risultato negativo al basale al test sierologico e il 49% era risultato positivo. La carica virale media (DS) al basale era di 4,71 log<sub>10</sub> copie/mL (2,89); il 27% dei partecipanti aveva una carica virale al basale > 10<sup>7</sup> (copie/mL); il 6,0% dei partecipanti aveva ricevuto o avrebbe dovuto ricevere un trattamento terapeutico con mAb per COVID-19 al momento della randomizzazione ed è stato escluso dalle analisi mITT e mITT1. La variante SARS-CoV-2 primaria in entrambi i bracci di trattamento è stata la Delta (99%), in gran parte clade 21J.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano bilanciate tra i gruppi Paxlovid e placebo.

La determinazione dell'efficacia primaria era basata su un'analisi ad interim pianificata su 754 partecipanti nella popolazione mITT. Il rischio di riduzione era stimato del -6,5% con IC al 95% non corretto di (-9,3%, -3,7%) e con IC al 95% di (-10,92%, -2,09%) quando corretto per molteplicità. Il valore p a due code era < 0,0001 con un livello di significatività a due code di 0,002.

La tabella 5 riporta i risultati dell'endpoint primario nella popolazione di analisi mITT1 per l'intero set di dati al completamento finale dello studio.

**Tabella 5: Risultati di efficacia in adulti non ospedalizzati con COVID-19 che hanno iniziato il trattamento entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi e che al basale non avevano ricevuto alcun trattamento con mAb per COVID-19 (set di analisi mITT1<sup>b</sup>)**

	<b>Paxlovid (N=977)</b>	<b>Placebo (N=989)</b>
<b>Ricovero o decesso per qualsiasi causa correlati a COVID-19 fino al Giorno 28</b>		
n (%)	9 (0,9%)	64 (6,5%)
Riduzione rispetto al placebo <sup>a</sup> (IC al 95%), %	-5,64 (-7,31; -3,97)	
Valore p	< 0,0001	
Mortalità per tutte le cause fino al Giorno 28, %	0	12 (1,2%)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; COVID-19 = malattia da Coronavirus 2019; mAb = anticorpo monoclonale; mITT1 = analisi intent-to-treat modificata 1 (tutti i partecipanti assegnati in modo casuale al prodotto oggetto di studio, che hanno assunto almeno 1 dose del prodotto, con almeno 1 visita post-basale fino al Giorno 28 e che al basale non avevano ricevuto né si prevedeva che ricevessero un trattamento con mAb contro COVID-19 e il cui trattamento è iniziato ≤ 5 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi di COVID-19).

- La percentuale cumulativa stimata di partecipanti ospedalizzati o deceduti entro il Giorno 28 è stata calcolata per ciascun gruppo di trattamento utilizzando il metodo Kaplan-Meier, in cui i partecipanti non ospedalizzati e deceduti al Giorno 28 sono stati censurati al momento dell'interruzione dello studio.
- Il set dei dati d'analisi è stato aggiornato dopo rimozione dei dati di 133 partecipanti a causa di questioni di qualità relative alle GCP

La riduzione del rischio stimata era di -6,1% con IC al 95% di (-8,2%, -4,1%) nei partecipanti trattati entro 3 giorni dall'insorgenza dei sintomi, e -4,6% con IC al 95% di (-7,4%, -1,8%) nel sottogruppo mITT1 dei partecipanti trattati > 3 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

Risultati coerenti sono stati osservati nelle popolazioni di analisi finale mITT e mITT2. Un totale di 1.318 partecipanti è stato incluso nella popolazione dell'analisi mITT. I tassi di eventi erano 5/671 (0,75%) nel gruppo Paxlovid e 44/647 (6,80%) nel gruppo placebo.

**Tabella 6: Progressione del COVID-19 (ospedalizzazione o decesso) fino al Giorno 28 in adulti sintomatici a rischio maggiore di progressione a malattia di grado severo; set di analisi mITT1**

	<b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b>	<b>Placebo</b>
Numero di pazienti	N=977	N=989
Negativi al test sierologico	n=475	n=497
Pazienti con ospedalizzazione o deceduti <sup>a</sup> (%)	8 (1,7%)	56 (11,3%)
Percentuale stimata su 28 giorni [IC al 95%], %	1,72 (0,86; 3,40)	11,50 (8,97; 14,68)
Riduzione stimata rispetto al placebo (IC al 95%)	-9,79 (-12,86; -6,72)	
Positivi al test sierologico	n=490	n=479
Pazienti con ospedalizzazione o deceduti <sup>a</sup> (%)	1 (0,2%)	8 (1,7%)
Percentuale stimata su 28 giorni [IC al 95%], %	0,20 (0,03; 1,44)	1,68 (0,84; 3,33)
Riduzione stimata rispetto al placebo (IC al 95%)	-1,5 (-2,70; -0,25)	

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; COVID-19 = malattia da Coronavirus 2019; mITT1= analisi intent-to-treat modificata 1 (tutti i partecipanti assegnati in modo casuale al prodotto oggetto di studio, che hanno assunto almeno 1 dose del prodotto, che al basale non avevano ricevuto né si prevedeva che ricevessero un trattamento con anticorpi monoclonali contro il COVID-19 e il cui trattamento è iniziato ≤ 5 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi di COVID-19).

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

Vengono presentati la differenza tra le percentuali nei 2 gruppi di trattamento e il relativo intervallo di confidenza al 95% basato sull'approssimazione Normale dei dati.

a. Ospedalizzazione o decesso per qualsiasi causa correlati a COVID-19.

I risultati di efficacia per mITT1 erano coerenti tra i sottogruppi di partecipanti, inclusi età (≥ 65 anni), IMC (IMC > 25 e IMC > 30) e diabete.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Paxlovid in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di nirmatrelvir/ritonavir è stata studiata in partecipanti sani e in partecipanti con COVID-19 da lieve a moderata.

Ritonavir viene somministrato con nirmatrelvir come potenziatore farmacocinetico, determinando concentrazioni sistemiche più elevate e un'emivita più lunga di nirmatrelvir.

A dosi ripetute di nirmatrelvir/ritonavir da 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg e 500 mg/100 mg somministrate due volte al giorno, l'aumento dell'esposizione sistemica allo stato stazionario sembra essere inferiore rispetto a quello proporzionale alla dose. Dosi multiple nell'arco di 10 giorni hanno raggiunto lo stato stazionario il Giorno 2 con un accumulo approssimativamente doppio. Le esposizioni sistemiche al Giorno 5 erano simili a quelle del Giorno 10 per tutte le dosi.

### Assorbimento

A seguito della somministrazione orale di nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg dopo una dose singola, la media geometrica di  $C_{max}$  e  $AUC_{inf}$  di nirmatrelvir allo stato stazionario era rispettivamente

di 2,21 µg/mL e 23,01 µg\*h/mL. Il tempo mediano per raggiungere la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) era 3,00 h. La media aritmetica dell'emivita di eliminazione terminale era di 6,1 ore.

A seguito della somministrazione orale di nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg dopo una singola dose, la media geometrica di  $C_{max}$  e  $AUC_{inf}$  di ritonavir era rispettivamente di 0,36 µg/mL e 3,60 µg\*h/mL. Il tempo mediano per raggiungere la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) era 3,98 h. La media aritmetica dell'emivita di eliminazione terminale era di 6,1 ore.

#### *Effetto del cibo sull'assorbimento orale*

L'assunzione con un pasto ad alto contenuto di grassi ha aumentato l'esposizione di nirmatrelvir (aumento di circa il 61% della  $C_{max}$  media e aumento del 20% dell' $AUC_{last}$  media) rispetto alle condizioni di digiuno in seguito alla somministrazione di compresse di nirmatrelvir 300 mg (2 × 150 mg)/ritonavir 100 mg.

#### Distribuzione

Il legame proteico di nirmatrelvir nel plasma umano è all'incirca del 69%.

Il legame proteico di ritonavir nel plasma umano è all'incirca del 98-99%.

#### Biotrasformazione

Studi *in vitro* di valutazione di nirmatrelvir senza ritonavir concomitante suggeriscono che nirmatrelvir sia metabolizzato principalmente dal citocromo P450 (CYP) 3A4. Tuttavia, la somministrazione di nirmatrelvir con ritonavir inibisce il metabolismo di nirmatrelvir. Nel plasma, l'unica entità correlata al medicinale osservata è stata nirmatrelvir immodificato. Nelle feci e nelle urine sono stati osservati metaboliti ossidativi minori.

Studi *in vitro* con microsomi epatici umani hanno dimostrato che il CYP3A è la principale isoforma coinvolta nel metabolismo di ritonavir, sebbene anche CYP2D6 contribuisca alla formazione del metabolita di ossidazione M-2.

#### Eliminazione

La principale via di eliminazione di nirmatrelvir quando somministrato con ritonavir è risultata essere l'escrezione renale del medicinale immodificato. Circa il 49,6% e il 35,3% della dose somministrata di nirmatrelvir (300 mg) sono stati rilevati rispettivamente nelle urine e nelle feci. Nirmatrelvir era l'entità correlata al farmaco predominante con piccole quantità di metaboliti derivanti da reazioni di idrolisi negli escreti. Nel plasma, l'unica entità correlata al farmaco quantificabile è stato nirmatrelvir immodificato.

Gli studi sull'uomo con ritonavir radiomarcato hanno dimostrato che l'eliminazione di ritonavir avveniva principalmente attraverso il sistema epatobiliare; circa l'86% del prodotto radiomarcato è stato recuperato dalle feci; si prevede che parte di esso sia ritonavir non assorbito.

#### Popolazioni speciali

##### *Età e genere*

La farmacocinetica di nirmatrelvir/ritonavir basata su età e genere non è stata valutata.

##### *Gruppi razziali o etnici*

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

##### *Compromissione renale*

Rispetto ai controlli sani senza compromissione renale, la  $C_{max}$  e l' $AUC$  di nirmatrelvir nei pazienti con compromissione renale lieve erano superiori rispettivamente del 30% e del 24%, nei pazienti con

compromissione renale moderata rispettivamente del 38% e dell'87% e nei pazienti con compromissione renale severa rispettivamente del 48% e del 204%.

#### *Compromissione renale severa, compresi i pazienti che necessitano di emodialisi*

La farmacocinetica di nirmatrelvir nei partecipanti con COVID-19 da lieve a moderato e compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min) che necessitavano di emodialisi (n = 12) o non necessitavano di emodialisi (n = 2) è stata valutata in seguito alla somministrazione di 300 mg/100 mg di nirmatrelvir/ritonavir una volta al Giorno 1, seguiti da 150 mg/100 mg di nirmatrelvir/ritonavir una volta al giorno nei Giorni 2-5 per un totale di 5 dosi.

Durante una seduta di emodialisi di 4 ore, circa il 6,9% della dose di nirmatrelvir è stata eliminata tramite dialisi. L'eliminazione tramite emodialisi è risultata pari a 1,83 L/h.

Le simulazioni basate sul modello farmacocinetico di popolazione hanno mostrato che la somministrazione di 300 mg/100 mg di nirmatrelvir/ritonavir una volta al Giorno 1 seguita da 150 mg/100 mg di nirmatrelvir/ritonavir una volta al giorno nei Giorni 2-5 nei partecipanti con compromissione renale severa ha mostrato esposizioni paragonabili al Giorno 1 e allo stato stazionario ( $AUC_{0-24}$  e  $C_{max}$ ) a quelle osservate nei partecipanti con funzionalità renale normale che hanno ricevuto 300 mg/100 mg di nirmatrelvir/ritonavir due volte al giorno per 5 giorni.

#### *Compromissione epatica*

Rispetto ai controlli sani senza compromissione epatica, la farmacocinetica di nirmatrelvir nei partecipanti con compromissione epatica moderata non era significativamente diversa. Il rapporto medio geometrico corretto (IC al 90%) di  $AUC_{inf}$  e  $C_{max}$  di nirmatrelvir confrontando la compromissione epatica moderata (test) con la funzionalità epatica normale (riferimento) era pari al 98,78% (70,65%; 138,12%) e al 101,96% (74,20%; 140,11%), rispettivamente.

Nirmatrelvir/ritonavir non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa.

#### *Donne in allattamento*

Dopo 3 dosi di nirmatrelvir/ritonavir da 300 mg/100 mg somministrate due volte al giorno a 8 donne sane in allattamento, sotto condizioni di alimentazione ad alto contenuto di grassi e calorie, sia nirmatrelvir che ritonavir erano escreti nel latte materno. I rapporti stimati latte/plasma per  $C_{max}$  e  $AUC$  erano 0,27 e 0,26, rispettivamente per nirmatrelvir e 0,06 e 0,07, rispettivamente per ritonavir.

#### Studi d'interazione condotti con nirmatrelvir/ritonavir.

CYP3A4 è stato il principale contributore al metabolismo ossidativo di nirmatrelvir, quando nirmatrelvir è stato testato da solo in microsomi epatici umani. Ritonavir è un inibitore del CYP3A e aumenta le concentrazioni plasmatiche di nirmatrelvir e altri farmaci che sono metabolizzati principalmente dal CYP3A. Nonostante sia co-somministrato con ritonavir come potenziatore farmacocinetico, esiste la possibilità che forti inibitori e induttori alterino la farmacocinetica di nirmatrelvir.

Nirmatrelvir non inibisce in modo reversibile CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 o CYP1A2 *in vitro* a concentrazioni clinicamente rilevanti. I risultati dello studio *in vitro* hanno mostrato che nirmatrelvir può essere un induttore di CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9. La rilevanza clinica non è nota. Sulla base dei dati *in vitro*, nirmatrelvir presenta un basso potenziale di inibizione di BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 e OCT2. Esiste la possibilità che nirmatrelvir inibisca MDR1 e OATP1B1 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

L'effetto sulla farmacocinetica di nirmatrelvir/ritonavir è stato valutato con itraconazolo (inibitore del CYP3A) e carbamazepina (induttore del CYP3A). I rapporti test-riferimento delle medie geometriche corrette per l' $AUC_{inf}$  e la  $C_{max}$  di nirmatrelvir erano rispettivamente del 44,50% e del 56,82% a seguito della co-somministrazione di nirmatrelvir/ritonavir da 300 mg/100 mg con dosi orali multiple di

carbamazepina. I rapporti test-riferimento delle medie geometriche corrette per l' $AUC_{tau}$  e la  $C_{max}$  di nirmatrelvir erano rispettivamente del 138,82% e del 118,57% quando nirmatrelvir/ritonavir è stato co-somministrato con dosi multiple di itraconazolo rispetto a nirmatrelvir/ritonavir in monoterapia.

L'effetto di nirmatrelvir/ritonavir su altri farmaci è stato valutato con midazolam (substrato del CYP3A), dabigatran (substrato della P-gp) e rosuvastatina (substrato dell'OATP1B1). I rapporti test/riferimento delle medie geometriche corrette per l' $AUC_{inf}$  e la  $C_{max}$  di midazolam erano rispettivamente del 1.430,02% e del 368,33% quando midazolam è stato co-somministrato con dosi multiple di nirmatrelvir/ritonavir rispetto alla somministrazione di midazolam in monoterapia. I rapporti test/riferimento delle medie geometriche corrette per l' $AUC_{tau}$  e la  $C_{max}$  di dabigatran erano rispettivamente del 194,47% e del 233,06% a seguito della somministrazione di dabigatran con dosi multiple di nirmatrelvir/ritonavir rispetto alla somministrazione di dabigatran in monoterapia. I rapporti test/riferimento delle medie geometriche corrette per l' $AUC_{inf}$  e la  $C_{max}$  di rosuvastatina erano rispettivamente del 131,18% e del 212,44% a seguito della somministrazione di rosuvastatina con dosi multiple di nirmatrelvir/ritonavir rispetto alla somministrazione di rosuvastatina in monoterapia.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi preclinici di sicurezza con nirmatrelvir in associazione a ritonavir.

#### Nirmatrelvir

Gli studi di tossicità a dosi ripetute e genotossicità non hanno rivelato alcun rischio dovuto a nirmatrelvir. Non sono stati osservati effetti avversi negli studi sulla fertilità, sullo sviluppo embrio-fetale o sullo sviluppo pre- e postnatale nei ratti. Uno studio su coniglie gravide ha mostrato un effetto avverso di diminuzione del peso corporeo fetale, in assenza di una significativa tossicità materna. L'esposizione sistemica ( $AUC_{24}$ ) nei conigli alla dose massima senza effetti avversi sul peso corporeo fetale è stata stimata pari a circa 3 volte l'esposizione nell'uomo alla dose terapeutica raccomandata di Paxlovid.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con nirmatrelvir.

#### Ritonavir

Gli studi di tossicità a dosi ripetute di ritonavir negli animali hanno identificato i principali organi bersaglio come fegato, retina, tiroide e reni. Le variazioni epatiche hanno coinvolto elementi epatocellulari, biliari e relativi all'attività fagocitaria e sono state accompagnate da aumenti degli enzimi epatici. Iperplasia dell'epitelio pigmentato retinico e degenerazione retinica sono state osservate in tutti gli studi sui roditori condotti con ritonavir, ma non sono state osservate nei cani. L'evidenza ultrastrutturale suggerisce che questi cambiamenti retinici possono essere secondari alla fosfolipidosi. Tuttavia, le sperimentazioni cliniche non hanno rivelato alcuna evidenza di alterazioni oculari indotte dal medicinale nell'uomo. Tutte le alterazioni della tiroide sono risultate reversibili all'interruzione di ritonavir. L'indagine clinica nell'uomo non ha rivelato alterazioni clinicamente significative nei test di funzionalità tiroidea.

Nei ratti sono state osservate alterazioni renali, comprese degenerazione tubulare, infiammazione cronica e proteinuria, che si ritiene siano attribuibili a malattie spontanee specie-specifiche. Inoltre, nelle sperimentazioni cliniche non sono state osservate anomalie renali clinicamente significative.

Gli studi di genotossicità non hanno rivelato alcun rischio dovuto a ritonavir. Gli studi di cancerogenicità a lungo termine di ritonavir nei topi e nei ratti hanno rivelato un potenziale cancerogeno specifico per queste specie, ma sono considerati non rilevanti per l'uomo. Ritonavir non ha prodotto effetti sulla fertilità nei ratti. La tossicità a carico dello sviluppo osservata nei ratti (letalità embrionale, riduzione del peso corporeo fetale, ritardi nell'ossificazione e alterazioni viscerali, tra cui ritardo della discesa dei testicoli) si è verificata soprattutto a dosi tossiche per la madre. La tossicità a carico dello sviluppo nei conigli (letalità embrionale, riduzione delle dimensioni dei cuccioli e riduzione del peso corporeo fetale) si è verificata a dosi tossiche per la madre.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Compresse rivestite con film di nirmatrelvir

##### *Nucleo della compressa*

Cellulosa microcristallina  
Lattosio monoidrato  
Croscarmellosa sodica  
Biossido di silicio colloidale  
Sodio stearil fumarato

##### *Film di rivestimento*

Idrossipropilmetilcellulosa (E464)  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol/polietilenglicole (E1521)  
Ossido di ferro rosso (E172)

#### Compresse rivestite con film di ritonavir

##### *Nucleo della compressa*

Copovidone  
Sorbitan laurato  
Silice colloidale anidra (E551)  
Idrogenofosfato di calcio  
Sodio stearil fumarato

##### *Film di rivestimento*

Ipromellosa (E464)  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol/polietilenglicole (E1521)  
Idrossipropilcellulosa (E463)  
Talco (E553b)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Polisorbato 80 (E433)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio OPA/Al/PVC.

Blister per assunzione due volte al giorno

Confezione da 5 blister ciascuno contenente 4 compresse di nirmatrelvir e 2 compresse di ritonavir per la dose mattutina e serale (totale di 30 compresse).

#### Blister per assunzione una volta al giorno

Confezione da un blister contenente 11 compresse. Il blister contiene 6 compresse di nirmatrelvir e 5 compresse di ritonavir per l'assunzione una volta al giorno.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 28 gennaio 2022  
Data del rinnovo più recente: 28 novembre 2022

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

2 maggio 2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.