

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película cor-de-rosa contém 150 mg de nirmatrelvir.

Cada comprimido revestido por película branco contém 100 mg de ritonavir.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película cor-de-rosa de 150 mg de nirmatrelvir contém 176 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

### Nirmatrelvir

Comprimido revestido por película (comprimido).

Oval, cor-de-rosa, com cerca de 17,6 mm de comprimento e 8,6 mm de largura com “PFE” gravado numa face e “3CL” na outra face.

### Ritonavir

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos em forma de cápsula brancos a esbranquiçados, com cerca de 17,1 mm de comprimento e 9,1 mm de largura com “H” gravado numa face e “R9” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Paxlovid é indicado para o tratamento da doença provocada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) em adultos que não necessitam de oxigénio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para COVID-19 grave (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada é de 300 mg de nirmatrelvir (dois comprimidos de 150 mg) com 100 mg de ritonavir (um comprimido de 100 mg) tomados em simultâneo por via oral, a cada 12 horas, durante 5 dias. Paxlovid deve ser administrado logo que possível após ter sido feito um diagnóstico de COVID-19 e até 5 dias após o início dos sintomas. Recomenda-se a conclusão do ciclo de tratamento completo de 5 dias, mesmo que o doente necessite de ser hospitalizado devido a COVID-19 grave ou crítica após ter iniciado o tratamento com Paxlovid.

Se o doente se esquecer de tomar uma dose de Paxlovid até 8 horas após a hora a que é tomado

habitualmente, o doente deve tomar essa dose logo que possível e prosseguir com o esquema posológico habitual. Se o doente se esquecer de tomar uma dose de Paxlovid e tiverem passado mais de 8 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e, em vez disso, deve tomar a dose seguinte à hora habitual. O doente não deve tomar uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe  $\geq$  60 ml/min e  $<$  90 ml/min). Em doentes com compromisso renal moderado (TFGe  $\geq$  30 ml/min e  $<$  60 ml/min), a dose de Paxlovid deve ser reduzida para 150 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir a cada 12 horas, durante 5 dias para evitar sobre-exposição (este ajuste de dose não foi clinicamente testado). Paxlovid não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave [TFGe  $<$  30 ml/min, incluindo doentes com doença renal em estágio terminal (DRET) em hemodiálise] (ver secções 4.4 e 5.2).

#### **Cuidado especial para doentes com compromisso renal moderado**

O blister diário contém duas partes separadas, cada uma contendo dois comprimidos de nirmatrelvir e um comprimido de ritonavir, o que corresponde à administração da dose diária normal. Assim, os doentes com compromisso renal moderado devem ser alertados para tomarem apenas um comprimido de nirmatrelvir com um comprimido de ritonavir a cada 12 horas.

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste da dose de Paxlovid em doentes com compromisso hepático ligeiro (*Child-Pugh* Classe A) ou moderado (*Child-Pugh* Classe B). Paxlovid não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *Terapêutica concomitante com regimes contendo ritonavir ou cobicistate*

Não é necessário ajuste de dose de Paxlovid.

Os doentes diagnosticados com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou pelo vírus da hepatite C (VHC), que estejam a receber regimes contendo ritonavir ou cobicistate, devem continuar o tratamento como indicado.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Paxlovid em doentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Para via oral.

O nirmatrelvir tem de ser coadministrado com ritonavir. Se o nirmatrelvir não for corretamente administrado com ritonavir, terá como consequência níveis plasmáticos de nirmatrelvir que serão insuficientes para se alcançar o efeito terapêutico pretendido.

Paxlovid pode ser tomado com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados, pois não existem dados disponíveis.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Medicamentos que são altamente dependentes da CYP3A para a depuração e para os quais as concentrações elevadas estão associadas a reações graves e/ou potencialmente fatais.

Medicamentos que são indutores potentes da CYP3A, onde as concentrações plasmáticas de nirmatrelvir/ritonavir significativamente reduzidas podem estar associadas à perda potencial de resposta virológica e possível resistência.

Paxlovid não pode ser iniciado imediatamente após a descontinuação de qualquer um dos seguintes medicamentos, devido ao efeito tardio do indutor da CYP3A recentemente descontinuado (ver secção 4.5).

Os medicamentos listados abaixo servem de referência e não são considerados uma lista exaustiva de todos os possíveis medicamentos contraindicados com Paxlovid:

- Antagonistas dos adrenorreceptores alfa<sub>1</sub>: alfuzosina
- Analgésicos: petidina, propoxifeno
- Antianginosos: ranolazina
- Antineoplásicos: neratinib, venetoclax
- Antiarrítmicos: amiodarona, bepridilo, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina
- Antibióticos: ácido fusídico, rifampicina
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- Medicamentos usados para o tratamento da gota: colquicina
- Anti-histamínicos: astemizol, terfenadina
- Antipsicóticos/neurolépticos: lurasidona, pimozida, clozapina, quetiapina
- Derivados ergotamínicos: Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina
- Agentes modificadores da motilidade gástrica: cisaprida
- Preparações à base de plantas: hipericão (*Hypericum perforatum*)
- Agentes modificadores dos lípidos:
  - Inibidores da redutase do HMG-CoA: lovastatina, sinvastatina
  - Inibidor da proteína microsossomal de transferência de triglicerídeos (MTTP): lomitapida
- Inibidores da PDE5: avanafil, sildenafil, vardenafil
- Sedativos/hipnóticos: clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral e triazolam

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Risco de reações adversas graves devido a interações com outros medicamentos

O início do tratamento com Paxlovid, um inibidor da CYP3A, em doentes a receber medicamentos metabolizados pela CYP3A ou o início do tratamento com medicamentos metabolizados pela CYP3A em doentes já a receber Paxlovid, pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas dos medicamentos metabolizados pela CYP3A.

O início do tratamento com medicamentos que inibem ou induzem CYP3A pode aumentar ou diminuir as concentrações de Paxlovid, respetivamente.

Estas interações podem resultar em:

- Reações adversas clinicamente significativas, resultando em eventuais acontecimentos graves, potencialmente fatais ou fatais decorrentes de exposições mais elevadas aos medicamentos concomitantes.
- Reações adversas clinicamente significativas resultantes de exposições mais elevadas a Paxlovid.
- Perda de efeito terapêutico de Paxlovid e possível desenvolvimento de resistência viral.

Ver a Tabela 1 para consultar os medicamentos que são contraindicados para utilização concomitante com nirmatrelvir/ritonavir e as interações potencialmente significativas com outros medicamentos (ver secção 4.5). Deve ser considerado o potencial para interações com outros medicamentos antes e

durante a terapêutica com Paxlovid; os medicamentos concomitantes devem ser revistos durante a terapêutica com Paxlovid e o doente deve ser monitorizado quanto a reações adversas associadas aos medicamentos concomitantes.

#### Compromisso renal grave

Não estão disponíveis dados clínicos em doentes com compromisso renal grave (incluindo doentes com DRET). Com base nos dados farmacocinéticos (ver secção 5.2), a utilização de Paxlovid em doentes com compromisso renal grave pode levar a uma sobre-exposição com potencial de toxicidade. Não podem ser elaboradas recomendações de ajuste posológico nesta fase devido à investigação específica estar pendente. Assim, Paxlovid não deve ser utilizado com doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min, incluindo doentes com DRET em hemodiálise).

#### Compromisso hepático grave

Não estão disponíveis dados clínicos ou de farmacocinética em doentes com compromisso hepático grave. Assim, Paxlovid não deve ser utilizado com doentes com compromisso hepático grave.

#### Hepatotoxicidade

Ocorreram casos de aumento das transaminases hepáticas, hepatite clínica e icterícia em doentes a receber ritonavir. Por conseguinte, deve proceder-se com precaução quando se administra Paxlovid a doentes com doenças hepáticas, anomalias das enzimas hepáticas ou hepatite preexistentes.

#### Risco de desenvolvimento de resistência do VIH-1

Uma vez que nirmatrelvir é coadministrado com ritonavir, poderá existir um risco de desenvolvimento de resistência do VIH-1 aos inibidores da protease do VIH em indivíduos com infeção não controlada ou não diagnosticada pelo VIH-1.

#### Excipientes

Os comprimidos de nirmatrelvir contêm lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Os comprimidos de nirmatrelvir e ritonavir contêm, cada um, menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, são praticamente “isentos de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) é um inibidor da CYP3A e pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos que são metabolizados primariamente pela CYP3A. Os medicamentos que são extensamente metabolizados pela CYP3A e que têm um elevado metabolismo de primeira passagem parecem ser os mais suscetíveis a grandes aumentos da exposição quando são coadministrados com nirmatrelvir/ritonavir. Por conseguinte, a coadministração de nirmatrelvir/ritonavir com medicamentos altamente dependentes da CYP3A para a sua depuração e para os quais as concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais é contraindicada (ver Tabela 1).

O ritonavir tem uma afinidade elevada para várias isoformas do citocromo P450 (CYP) e poderá inibir a oxidação com a seguinte ordem de classificação: CYP3A4 > CYP2D6. O ritonavir tem também uma afinidade elevada para a glicoproteína-P (gp-P) e poderá inibir este transportador. O ritonavir poderá induzir a glucuronidação e a oxidação por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, aumentando assim a biotransformação de alguns medicamentos metabolizados por estas vias e podendo resultar numa diminuição da exposição sistémica a tais medicamentos, o que poderá diminuir ou encurtar o seu efeito terapêutico.

A coadministração de outros substratos da CYP3A4 que podem resultar numa interação potencialmente significativa (ver Tabela 1) deve ser considerada apenas se os benefícios ultrapassarem os riscos.

O nirmatrelvir e o ritonavir são substratos da CYP3A, pelo que os medicamentos que induzem a CYP3A podem diminuir as concentrações plasmáticas de nirmatrelvir e de ritonavir e reduzir o efeito terapêutico de Paxlovid.

Como medida de precaução, as interações medicamentosas do ritonavir utilizado na infeção crónica por VIH (600 mg duas vezes por dia, utilizado originalmente como agente antirretroviral, e 100 mg duas vezes por dia, utilizado atualmente como agente potenciador farmacocinético com agentes antirretrovirais) devem aplicar-se ao tratamento com Paxlovid. Investigações futuras poderão permitir o ajuste das recomendações relacionadas com as interações medicamentosas nos 5 dias de duração do tratamento com Paxlovid.

Os medicamentos listados na Tabela 1 servem de referência e não são considerados uma lista exaustiva de todos os possíveis medicamentos que são contraindicados ou que podem interagir com nirmatrelvir/ritonavir.

**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

<b>Classe do medicamento</b>	<b>Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C<sub>max</sub>)</b>	<b>Comentários clínicos</b>
Antagonistas dos adrenorreceptores alfa <sub>1</sub>	↑Alfuzosina	O aumento das concentrações plasmáticas de alfuzosina pode levar a hipotensão grave e é, por isso, contraindicada (ver secção 4.3).
Derivados da anfetamina	↑Anfetamina	É provável que o ritonavir doseado como agente antirretroviral iniba a CYP2D6 e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações das anfetaminas e dos seus derivados. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos adversos quando estes medicamentos são coadministrados com Paxlovid.
Analgésicos	<p>↑Buprenorfina (57%, 77%), ↑Norbuprenorfina (33%, 108%)</p> <p>↑Petidina, ↑Propoxifeno</p> <p>↓Piroxicam</p>	<p>Os aumentos dos níveis plasmáticos de buprenorfina e do seu metabolito ativo não levaram a alterações farmacodinâmicas clinicamente significativas numa população de doentes tolerantes aos opioides. O ajuste para a dose de buprenorfina pode, por isso, não ser necessário quando os dois são doseados em conjunto.</p> <p>O aumento das concentrações plasmáticas de norpetidina e propoxifeno pode resultar em depressão respiratória grave ou alterações hematológicas e são, por isso, contraindicados (ver secção 4.3).</p> <p>Diminuição da exposição ao piroxicam devido à indução da CYP2C9 pelo Paxlovid.</p>

**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

<b>Classe do medicamento</b>	<b>Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C<sub>max</sub>)</b>	<b>Comentários clínicos</b>
	↑Fentanilo  ↓Metadona (36%, 38%)  ↓Morfina	<p>O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético inibe a CYP3A4 e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas de fentanilo. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos (incluindo depressão respiratória) quando o fentanilo é concomitantemente administrado com ritonavir.</p> <p>Poderá ser necessário aumentar a dose de metadona quando coadministrada com ritonavir doseado como potenciador farmacocinético devido à indução da glucuronidação. O ajuste da dose deve ser considerado com base na resposta clínica do doente à terapêutica com metadona.</p> <p>Os níveis de morfina poderão estar diminuídos devido à indução da glucuronidação pela coadministração de ritonavir doseado como potenciador farmacocinético.</p>
Antianginosos	↑Ranolazina	Devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, é expectável que as concentrações de ranolazina aumentem. A administração concomitante com ranolazina é contraindicada (ver secção 4.3).
Antiarrítmicos	↑Amiodarona, ↑Bepridil ↑Dronedarona, ↑Ecaínida ↑Flecainida, ↑Propafenona, ↑Quinidina  ↑Digoxina	<p>É provável que a coadministração de ritonavir resulte no aumento das concentrações plasmáticas de amiodarona, bepridil, dronedarona, ecaínida, flecainida, propafenona e quinidina, e é, por isso, contraindicada (ver secção 4.3).</p> <p>Esta interação poderá ser devida à modificação do efluxo da digoxina mediado pela glicoproteína-P causada pelo ritonavir doseado como um potenciador farmacocinético.</p>
Antiasmático	↓Teofilina (43%, 32%)	Uma dose aumentada de teofilina pode ser necessária quando coadministrada com ritonavir, devido à indução da CYP1A2.
Agentes antineoplásicos	↑Afatinib	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à proteína de Resistência do Cancro da Mama (BCRP) e à inibição aguda da glicoproteína-P pelo ritonavir. A extensão do aumento na AUC e da C <sub>max</sub> depende do momento da

**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C <sub>max</sub> )	Comentários clínicos
	<p>↑Abemaciclib</p> <p>↑Apalutamida</p> <p>↑Ceritinib</p> <p>↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vincristina, ↑Vinblastina</p> <p>↑Encorafenib</p>	<p>administração de ritonavir. Deve ter-se precaução na administração de afatinib com Paxlovid (consultar o RCM de afatinib). Monitorizar as reações adversas medicamentosas relacionadas com afatinib.</p> <p>As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A4 pelo ritonavir. A coadministração de abemaciclib e Paxlovid deve ser evitada. Se esta coadministração for considerada inevitável, consultar o RCM de abemaciclib para recomendações sobre o ajuste de dose. Monitorizar as reações adversas medicamentosas relacionadas com abemaciclib.</p> <p>A apalutamida é um indutor moderado a forte da CYP3A4 e isto pode levar a uma diminuição da exposição do nirmatrelvir/ritonavir e a uma potencial perda de resposta virológica. Além disso, as concentrações séricas de apalutamida podem ser aumentadas quando coadministrada com ritonavir, resultando no potencial para acontecimentos adversos graves, incluindo convulsões. A utilização concomitante de Paxlovid com apalutamida não é recomendada.</p> <p>As concentrações séricas de ceritinib podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A e da glicoproteína-P pelo ritonavir. Deve ter-se precaução na administração de ceritinib com Paxlovid. Consultar o RCM do ceritinib para recomendações sobre o ajuste de dose. Monitorizar as reações adversas medicamentosas relacionadas com ceritinib.</p> <p>As concentrações séricas podem ser aumentadas quando coadministrados com ritonavir, resultando no potencial para uma incidência aumentada de acontecimentos adversos.</p> <p>As concentrações séricas de encorafenib podem ser aumentadas quando coadministrado com ritonavir, o que pode aumentar o risco de toxicidade, incluindo o</p>



**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C <sub>max</sub> )	Comentários clínicos
	<p>↑Fostamatinib</p> <p>↑Ibrutinib</p> <p>↑Neratinib</p> <p>↑Venetoclax</p>	<p>risco de acontecimentos adversos graves, tais como o prolongamento do intervalo QT. A coadministração de encorafenib e ritonavir deve ser evitada. Se o benefício for considerado superior ao risco e o ritonavir tiver de ser utilizado, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à segurança.</p> <p>A coadministração de fostamatinib com ritonavir pode aumentar a exposição ao metabolito R406 do fostamatinib, resultando em acontecimentos adversos relacionados com a dose, tais como hepatotoxicidade, neutropenia, hipertensão ou diarreia. Consultar o RCM de fostamatinib para recomendações sobre a redução de dose, caso tais acontecimentos ocorram.</p> <p>As concentrações séricas de ibrutinib podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, resultando num aumento do risco de toxicidade, incluindo o risco de síndrome de lise tumoral. A coadministração de ibrutinib e ritonavir deve ser evitada. Se o benefício for considerado superior ao risco e o ritonavir tiver de ser utilizado, reduzir a dose de ibrutinib para 140 mg e monitorizar cuidadosamente os doentes quanto à toxicidade.</p> <p>As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A4 pelo ritonavir. A utilização concomitante de neratinib com Paxlovid é contraindicada devido a reações graves e/ou potencialmente fatais, incluindo hepatotoxicidade (ver secção 4.3).</p> <p>As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, resultando num aumento do risco de síndrome de lise tumoral na dose inicial e durante a fase de aumento de dose, sendo, assim, contraindicado (ver secção 4.3 e consultar o RCM de venetoclax). Para os doentes que tenham completado a fase de aumento de dose e</p>

**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

<b>Classe do medicamento</b>	<b>Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C<sub>max</sub>)</b>	<b>Comentários clínicos</b>
		estejam a tomar uma dose diária estável de venetoclax, reduzir a dose de venetoclax em, pelo menos, 75% quando utilizado com inibidores fortes da CYP3A (consultar o RCM de venetoclax para instruções posológicas).
Anticoagulantes	↑Rivaroxabano (153%, 53%)  ↑Vorapaxar  Varfarina, ↑↓S-Varfarina (9%, 9%), ↓↔R-Varfarina (33%)	A inibição da CYP3A e da glicoproteína-P leva ao aumento dos níveis plasmáticos e dos efeitos farmacodinâmicos do rivaroxabano, o que pode levar a um aumento do risco de hemorragia. Por conseguinte, a utilização de ritonavir não é recomendada em doentes que estejam a receber rivaroxabano.  As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir. A coadministração de vorapaxar e Paxlovid não é recomendada (consultar o RCM do vorapaxar).  A indução da CYP1A2 e da CYP2C9 leva à diminuição dos níveis de R-varfarina, enquanto que se verifica pouco efeito farmacocinético na S-varfarina quando coadministrada com ritonavir. A diminuição dos níveis de R-varfarina pode levar a uma anticoagulação reduzida pelo que se recomenda que os parâmetros de anticoagulação sejam monitorizados quando a varfarina é coadministrada com ritonavir.
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína  ↓Valproato, Lamotrigina, Fenitoína	A carbamazepina, o fenobarbital e a fenitoína são fortes indutores da CYP3A4 e isto pode levar a uma diminuição da exposição do nirmatrelvir e ritonavir e a uma potencial perda de resposta virológica. A utilização concomitante de carbamazepina, fenobarbital e fenitoína com Paxlovid é contraindicada (ver secção 4.3).  O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético induz a oxidação pela CYP2C9 e a glucuronidação e, como resultado, é expectável que as concentrações plasmáticas de anticonvulsivantes diminuam. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos níveis séricos ou dos efeitos terapêuticos quando estes medicamentos são coadministrados

**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

<b>Classe do medicamento</b>	<b>Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C<sub>max</sub>)</b>	<b>Comentários clínicos</b>
		com ritonavir. A fenitoína pode diminuir os níveis séricos do ritonavir.
Antidepressivos	↑Amitriptilina, Fluoxetina, Imipramina, Nortriptilina, Paroxetina, Sertralina  ↑Desipramina (145%, 22%)	É provável que o ritonavir doseado como agente antirretroviral iniba a CYP2D6 e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações de imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina ou sertralina. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando estes medicamentos são concomitantemente administrados com doses antirretrovirais de ritonavir (ver secção 4.4).  A AUC e a C <sub>max</sub> do metabolito 2-hidroxi foram reduzidas em 15% e 67%, respetivamente. É recomendada uma redução da dose de desipramina quando coadministrada com ritonavir.
Medicamentos usados para o tratamento da gota	↑Colquicina	É expectável que as concentrações de colquicina aumentem quando é coadministrada com ritonavir. Foram notificadas interações medicamentosas potencialmente fatais e fatais em doentes tratados com colquicina e ritonavir (inibição da CYP3A4 e da glicoproteína-P). A utilização concomitante de colquicina e Paxlovid é contraindicada (ver secção 4.3).
Anti-histamínicos	↑Astemizol ↑Terfenadina  ↑Fexofenadina  ↑Loratadina	Aumento das concentrações plasmáticas de astemizol e terfenadina, aumentando deste modo, o risco de arritmias graves devido a estes medicamentos, e por isso a utilização concomitante com Paxlovid é contraindicada (ver secção 4.3).  O ritonavir pode modificar o efluxo de fexofenadina mediado pela glicoproteína-P quando doseado como um potenciador farmacocinético, resultando em concentrações aumentadas de fexofenadina.  O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético inibe a CYP3A e, como resultado, é expectável que aumentem as concentrações plasmáticas de loratadina. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando a loratadina é coadministrada com ritonavir.

**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

<b>Classe do medicamento</b>	<b>Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C<sub>max</sub>)</b>	<b>Comentários clínicos</b>
Anti-infeciosos	<p>↑Rifabutina (4 vezes, 2,5vezes) ↑Metabolito 25-<i>O</i>-desacetilo da rifabutina (38 vezes, 16 vezes)</p> <p>↓Voriconazol (39%, 24%)</p> <p>↑Cetoconazol (3,4 vezes, 55%)</p> <p>↑Itraconazol<sup>a</sup>, ↑Eritromicina</p> <p>↓Atovaquona</p> <p>↑Bedaquilina</p>	<p>Devido ao grande aumento da AUC da rifabutina, a redução da dose de rifabutina para 150 mg, 3 vezes por semana, pode ser indicada quando coadministrada com ritonavir como potenciador farmacocinético.</p> <p>A coadministração de voriconazol e ritonavir doseado como potenciador farmacocinético deve ser evitada, a menos que uma avaliação do benefício/risco para o doente justifique a utilização de voriconazol.</p> <p>O ritonavir inibe o metabolismo do cetoconazol mediado pela CYP3A. Devido a uma maior incidência de reações adversas gastrointestinais e hepáticas, deve ser considerada uma redução da dose de cetoconazol quando coadministrado com ritonavir.</p> <p>O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético inibe a CYP3A4 e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas de itraconazol e eritromicina. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando a eritromicina ou o itraconazol são coadministrados com ritonavir.</p> <p>O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético induz a glucuronidação e, como resultado, é expectável que diminua as concentrações plasmáticas de atovaquona. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos níveis séricos ou dos efeitos terapêuticos quando a atovaquona é coadministrada com ritonavir.</p> <p>Não se encontra disponível nenhum estudo de interação apenas com ritonavir. Devido ao risco de acontecimentos adversos relacionados com a bedaquilina, a coadministração deve ser evitada. Se o benefício for superior ao risco, a coadministração de bedaquilina com ritonavir tem de ser feita com precaução. Recomenda-se uma monitorização mais</p>

**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C <sub>max</sub> )	Comentários clínicos
	<p>Delamanid</p> <p>↑Claritromicina (77%, 31%), ↓Metabolito 14-OH da claritromicina (100%, 99%)</p> <p>Sulfametoxazol/trimetoprim</p> <p>Ácido fusídico</p>	<p>frequente do eletrocardiograma (ECG) e uma monitorização das transaminases (consultar o Resumo das Características do Medicamento para a bedaquilina).</p> <p>Não se encontra disponível nenhum estudo de interação apenas com ritonavir. Num estudo de interação medicamentosa de 100 mg de delamanid duas vezes por dia e de 400 mg/100 mg de lopinavir/ritonavir duas vezes por dia, durante 14 dias, realizado em voluntários saudáveis, a exposição ao metabolito da delamanid, DM-6705, aumentou 30%. Devido ao risco de prolongamento do intervalo QTc associado ao DM-6705, se a coadministração de delamanid com ritonavir for considerada necessária, recomenda-se uma monitorização muito frequente do ECG durante todo o período de tratamento com delamanid (ver secção 4.4 e consultar o Resumo das Características do Medicamento da delamanid).</p> <p>Devido à janela terapêutica alargada da claritromicina, não deverá ser necessária qualquer redução da dose em doentes com função renal normal. Doses de claritromicina superiores a 1 g por dia não devem ser coadministradas com ritonavir doseado como um potenciador farmacocinético. Para doentes com compromisso renal, deve ser considerada uma redução da dose de claritromicina: para doentes com uma depuração da creatinina de 30 ml/min a 60 ml/min, a dose deverá ser reduzida em 50%, para doentes com depuração da creatinina inferior a 30 ml/min, a dose deverá ser reduzida em 75%.</p> <p>Não deverá ser necessária a alteração da dose de sulfametoxazol/trimetoprim durante a terapêutica concomitante com ritonavir.</p> <p>É provável que a coadministração de ritonavir resulte num aumento das concentrações plasmáticas de ácido</p>

**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C <sub>max</sub> )	Comentários clínicos
	Rifampicina	<p>fusídico e de ritonavir, e é, por isso, contraindicado (ver secção 4.3).</p> <p>A rifampicina é um forte indutor da CYP3A4 e isto pode levar a uma diminuição da exposição de nirmatrelvir/ritonavir e a uma potencial perda de resposta virológica. A utilização concomitante de rifampicina e Paxlovid é contraindicada (ver secção 4.3).</p>
Anti-VIH	<p>↑Efavirenz (21%)</p> <p>↑Maraviroc (161%, 28%)</p> <p>↓Raltegravir (16%, 1%)</p> <p>↓Zidovudina (25%, ND)</p>	<p>Foi observada uma maior frequência de reações adversas (por ex., tonturas, náuseas, parestesia) e alterações laboratoriais (enzimas hepáticas aumentadas) quando o efavirenz é coadministrado com ritonavir.</p> <p>O ritonavir aumenta os níveis séricos de maraviroc como resultado da inibição da CYP3A. O maraviroc pode ser administrado com ritonavir para aumentar a exposição do maraviroc. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento do maraviroc.</p> <p>A coadministração de ritonavir e raltegravir resulta numa pequena redução dos níveis de raltegravir.</p> <p>O ritonavir pode induzir a glucuronidação da zidovudina, resultando numa ligeira diminuição dos níveis de zidovudina. Não devem ser necessárias alterações da dose.</p>
Antivirais -VHC	↑Glecaprevir/pibrentasvir	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da glicoproteína-P, da BCRP e da OATP1B pelo ritonavir. A administração concomitante de glecaprevir/pibrentasvir e Paxlovid não é recomendada devido a um aumento do risco de elevação da ALT associado a uma maior exposição ao glecaprevir.
Antipsicóticos	<p>↑Clozapina, ↑Pimozida</p> <p>↑Haloperidol, ↑Risperidona,</p>	<p>É provável que a coadministração de ritonavir resulte no aumento das concentrações plasmáticas de clozapina ou de pimozida e é, portanto, contraindicada (ver secção 4.3).</p> <p>É provável que o ritonavir iniba a CYP2D6 e, como resultado, é expectável que</p>

**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

<b>Classe do medicamento</b>	<b>Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C<sub>max</sub>)</b>	<b>Comentários clínicos</b>
	↑Tioridazina	aumente as concentrações de haloperidol, risperidona e tioridazina. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com doses antirretrovirais de ritonavir.
	↑Lurasidona	Devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, é expectável que as concentrações de lurasidona aumentem. A administração concomitante com lurasidona é contraindicada (ver secção 4.3).
	↑Quetiapina	Devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, é expectável que as concentrações de quetiapina aumentem. A administração concomitante de Paxlovid e quetiapina é contraindicada, uma vez que pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina (ver secção 4.3).
Agonistas β <sub>2</sub> (longa duração de ação)	↑Salmeterol	O ritonavir inibe a CYP3A4 e, como resultado, é expectável um aumento acentuado das concentrações plasmáticas de salmeterol. Por conseguinte, a utilização concomitante não é recomendada.
Antagonistas dos canais de cálcio	↑Amlodipina, ↑Diltiazem, ↑Nifedipina	O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético ou como agente antirretroviral inibe a CYP3A4 e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmática dos antagonistas dos canais de cálcio. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com ritonavir.
Antagonistas da endotelina	↑Bosentano	A coadministração de bosentano e ritonavir pode aumentar as concentrações máximas (C <sub>max</sub> ) e AUC do bosentano no estado estacionário.
	↑Riociguat	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A e da glicoproteína-P pelo ritonavir. A coadministração de riociguat com Paxlovid não é recomendada (consultar o RCM do riociguat).
Derivados ergotamínicos	↑Di-hidroergotamina, ↑Ergonovina, ↑Ergotamina,	É provável que a coadministração de ritonavir resulte num aumento das concentrações plasmáticas de derivados

**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

<b>Classe do medicamento</b>	<b>Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C<sub>max</sub>)</b>	<b>Comentários clínicos</b>
	↑Metilergonovina	ergotamínicos e é, portanto, contraindicada (ver secção 4.3).
Agentes modificadores da motilidade gástrica	↑Cisaprida	Aumento das concentrações plasmáticas de cisaprida, levando ao aumento do risco de arritmias graves por parte deste agente, sendo, assim, a sua utilização concomitante com Paxlovid contraindicada (ver secção 4.3).
Preparação à base de plantas	Hipericão	Devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e da redução dos efeitos clínicos do nirmatrelvir e ritonavir, a utilização de Paxlovid e preparações à base de plantas que contêm hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> ) é, assim, contraindicada (ver secção 4.3).
Inibidores da redutase do HMG-CoA	↑Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Sinvastatina	É expectável que os inibidores da redutase do HMG-CoA que são altamente dependentes do metabolismo pela CYP3A, tais como a lovastatina e a sinvastatina, tenham concentrações plasmáticas significativamente aumentadas quando coadministrados com ritonavir doseado como agente antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. Uma vez que concentrações aumentadas de lovastatina e de sinvastatina podem predispor os doentes a miopatias, incluindo rabdomiólise, a associação destes medicamentos com ritonavir é contraindicada (ver secção 5.2). A atorvastatina é menos dependente da CYP3A para o metabolismo. Embora a eliminação da rosuvastatina não dependa da CYP3A, foi notificada uma elevação da exposição à rosuvastatina com a coadministração de ritonavir. O mecanismo desta interação não é claro, mas poderá ser o resultado da inibição do transportador. Quando administrados com ritonavir doseado como potenciador farmacocinético ou como agente antirretroviral, devem ser administradas as doses mais baixas possíveis de atorvastatina ou de rosuvastatina. O metabolismo da pravastatina e da fluvastatina não é dependente da CYP3A e não são esperadas interações com o ritonavir. Se o tratamento com um inibidor da redutase do HMG-CoA for indicado, recomenda-se optar pela pravastatina ou a fluvastatina.



**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

<b>Classe do medicamento</b>	<b>Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C<sub>max</sub>)</b>	<b>Comentários clínicos</b>
Contracetivos hormonais	↓Etinilestradiol (40%, 32%)	Devido a reduções nas concentrações de etinilestradiol, métodos contracetivos de barreira ou outros métodos contracetivos não hormonais devem ser considerados com a utilização concomitante de ritonavir doseado como agente antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. É provável que o ritonavir altere o perfil de hemorragia uterina e reduza a eficácia dos contracetivos que contêm estradiol.
Imunossuppressores	↑Ciclosporina, ↑Tacrolímus, ↑Everolímus	O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético ou como agente antirretroviral inibe a CYP3A4 e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas de ciclosporina, tacrolímus ou everolímus. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com ritonavir.
Agentes modificadores dos lípidos	↑Lomitapida	Os inibidores da CYP3A4 aumentam a exposição da lomitapida, com os inibidores fortes a aumentarem a exposição aproximadamente 27 vezes. Devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, é expectável que as concentrações de lomitapida aumentem. A utilização concomitante de Paxlovid com lomitapida é contraindicada (ver o Resumo das Características do Medicamento da lomitapida) (ver secção 4.3).

**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

<b>Classe do medicamento</b>	<b>Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C<sub>max</sub>)</b>	<b>Comentários clínicos</b>
Inibidores da fosfodiesterase (PDE5)	<p>↑Avanafil (13 vezes, 2,4 vezes)</p> <p>↑Sildenafil (11 vezes, 4 vezes)</p> <p>↑Tadalafil (124%, ↔)</p> <p>↑Vardenafil (49 vezes, 13 vezes)</p>	<p>A utilização concomitante de avanafil com Paxlovid é contraindicada (ver secção 4.3).</p> <p>A utilização concomitante de sildenafil para o tratamento da disfunção erétil com ritonavir doseado como agente antirretroviral ou como potenciador farmacocinético deve ser feita com precaução e, em circunstância alguma, as doses de sildenafil devem exceder 25 mg em 48 horas. A utilização concomitante de sildenafil e Paxlovid é contraindicada em doentes com hipertensão pulmonar (ver secção 4.3).</p> <p>A utilização concomitante de tadalafil para o tratamento da disfunção erétil com ritonavir doseado como agente antirretroviral ou como potenciador farmacocinético deve ser feita com precaução, com doses reduzidas nunca superiores a 10 mg de tadalafil a cada 72 horas, com uma maior monitorização quanto a reações adversas.</p> <p>A utilização concomitante de vardenafil e Paxlovid é contraindicada (ver secção 4.3).</p>
Sedativos/hipnóticos	<p>↑Clorazepato, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam, ↑Oral e parentérico</p> <p>Midazolam</p>	<p>É provável que a coadministração de ritonavir resulte no aumento das concentrações plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam e flurozepam e é, portanto, contraindicada (ver secção 4.3).</p> <p>O midazolam é extensamente metabolizado pela CYP3A4. A coadministração com Paxlovid pode causar um grande aumento na concentração de midazolam. É expectável que as concentrações plasmáticas de midazolam sejam significativamente superiores quando o midazolam é administrado por via oral. Portanto, Paxlovid não deve ser coadministrado com midazolam administrado oralmente (ver secção 4.3), e deve proceder-se com precaução com a coadministração de Paxlovid e midazolam parentérico. Dados sobre a utilização concomitante de midazolam parentérico com outros inibidores da protease sugerem um possível aumento de 3 a 4 vezes dos níveis plasmáticos de midazolam. Se</p>

**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C <sub>max</sub> )	Comentários clínicos
	<p>↑Triazolam (&gt; 20vezes, 87%)</p> <p>↓Petidina (62%, 59%), ↑Metabolito da norpetidina (47%, 87%)</p> <p>↑Alprazolam (2,5 vezes, ↔)</p> <p>↑Buspirona</p>	<p>Paxlovid for coadministrado com midazolam parentérico, tal deve ser feito numa unidade de cuidados intensivos (UCI) ou num ambiente semelhante que assegure uma monitorização clínica rigorosa e o controlo médico apropriado em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado o ajuste da dose de midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.</p> <p>É provável que a coadministração de ritonavir resulte no aumento das concentrações plasmáticas de triazolam e é, portanto, contraindicada (ver secção 4.3).</p> <p>A utilização de petidina e ritonavir é contraindicada devido ao aumento das concentrações do metabolito, a norpetidina, que tem atividade analgésica e estimulante do SNC. Concentrações elevadas de norpetidina podem aumentar o risco de efeitos no SNC (por ex., convulsões) (ver secção 4.3).</p> <p>O metabolismo do alprazolam é inibido após a introdução do ritonavir. É necessário ter cuidado durante os primeiros dias em que o alprazolam é coadministrado com ritonavir doseado como agente antirretroviral ou como potenciador farmacocinético, antes de se desenvolver a indução do metabolismo do alprazolam.</p> <p>O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético ou como agente antirretroviral inibe a CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas da buspirona. Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando a buspirona é administrada concomitantemente com ritonavir.</p>
Sedativos	↑Zolpidem (28%, 22%)	O zolpidem e o ritonavir podem ser coadministrados com uma monitorização cuidadosa dos efeitos sedativos excessivos.
Cessaçãõ tabágica	↓Bupropiom (22%, 21%)	O bupropiom é principalmente metabolizado pela CYP2B6. É expectável que a administração concomitante de

**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C <sub>max</sub> )	Comentários clínicos
		<p>bupropiom com doses repetidas de ritonavir diminua os níveis de bupropiom. Pensa-se que estes efeitos representam uma indução do metabolismo do bupropiom. No entanto, uma vez que se demonstrou que o ritonavir também inibe a CYP2B6 <i>in vitro</i>, a dose recomendada de bupropiom não deve ser excedida. Ao contrário da administração a longo prazo de ritonavir, não houve qualquer interação significativa com o bupropiom após a administração a curto prazo de doses baixas de ritonavir (200 mg duas vezes por dia durante 2 dias), sugerindo que as reduções nas concentrações de bupropiom podem ter começado vários dias após o início da coadministração de ritonavir.</p>
Corticosteroides	<p>Propionato de fluticasona inalável, injetável ou intranasal, Budesonida, Triamcinolona</p> <p>↑Dexametasona</p>	<p>Foram notificados efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal (constatou-se uma diminuição de 86% dos níveis plasmáticos de cortisol) em doentes que receberam ritonavir e propionato de fluticasona inalado ou intranasal; efeitos semelhantes poderiam também ocorrer com outros corticosteroides metabolizados pela CYP3A, por ex., a budesonida e a triamcinolona. Consequentemente, a administração concomitante de ritonavir doseado como agente antirretroviral ou como potenciador farmacocinético e estes glucocorticoides não é recomendada, a menos que o potencial benefício do tratamento supere o risco de efeitos sistémicos dos corticosteroides. Deve ser considerada uma redução da dose do glucocorticoide juntamente com uma monitorização rigorosa dos efeitos locais e sistémicos ou uma alteração para um glucocorticoide que não seja um substrato da CYP3A4 (por ex., beclometasona). Além disso, em caso de descontinuação dos glucocorticoides, pode ser necessária uma redução progressiva da dose durante um período mais longo.</p> <p>O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético ou como agente antirretroviral inibe a CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas da</p>

**Tabela 1: Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C <sub>max</sub> )	Comentários clínicos
	↑Prednisolona (28%, 9%)	dexametasona. Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando a dexametasona é administrada concomitantemente com ritonavir.  Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando a prednisolona é administrada concomitantemente com ritonavir. A AUC do metabolito prednisolona aumentou 37% e 28% após 4 e 14 dias de ritonavir, respetivamente.
Terapêutica de substituição da hormona tiroideia	Levotiroxina	Foram notificados casos pós-comercialização que indicaram uma potencial interação entre medicamentos que contêm ritonavir e a levotiroxina. A hormona estimulante da tiroide (TSH) deve ser monitorizada em doentes tratados com levotiroxina, pelo menos, no primeiro mês após o início e/ou fim do tratamento com ritonavir.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferase; AUC=área sob a curva

#### Efeitos de outros medicamentos no nirmatrelvir

A coadministração de doses múltiplas orais de 200 mg de itraconazol aumentou a AUC<sub>tau</sub> e C<sub>max</sub> do nirmatrelvir. Os rácios da média geométrica ajustada (IC de 90%) para a AUC<sub>tau</sub> e C<sub>max</sub> do nirmatrelvir foram 138,82% (129,25%, 149,11%) e 118,57% (112,50%, 124,97%), respetivamente, quando nirmatrelvir/ritonavir foi coadministrado com múltiplas doses de itraconazol comparado com nirmatrelvir/ritonavir administrado isoladamente.

A coadministração de doses múltiplas orais de 300 mg de carbamazepina diminuiu a AUC<sub>tau</sub> e C<sub>max</sub> do nirmatrelvir. Os rácios da média geométrica ajustada (IC de 90%) para a AUC<sub>inf</sub> e C<sub>max</sub> do nirmatrelvir foram 44,50 % (IC 90%: 33,77%, 58,65%) e 56,82% (IC 90%: 47,04%, 68,62%), respetivamente, a seguir a uma coadministração de nirmatrelvir/ritonavir com múltiplas doses de carbamazepina comparado com nirmatrelvir/ritonavir administrado isoladamente.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar

Não existem dados sobre a utilização de Paxlovid em mulheres grávidas para ser possível informar sobre o risco de resultados adversos para o desenvolvimento, associado ao medicamento; as mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar durante o tratamento com Paxlovid e, como medida de precaução, durante 7 dias após a conclusão da terapêutica com Paxlovid.

A utilização de ritonavir poderá reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais combinados. As doentes a utilizar contraceptivos hormonais combinados devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo alternativo eficaz ou um método contraceptivo de barreira adicional durante o tratamento com Paxlovid e até um ciclo menstrual após a interrupção de Paxlovid (ver secção 4.5).

## Gravidez

Não há dados sobre a utilização de Paxlovid em mulheres grávidas.

Não se constatou qualquer efeito relacionado com nirmatrelvir na morfologia fetal ou na viabilidade embriofetal para qualquer das doses testadas em estudos de toxicidade do desenvolvimento embriofetal em ratos ou coelhos, apesar de se ter observado peso corporal fetal diminuído em coelhos (ver secção 5.3).

Um grande número de mulheres expostas ao ritonavir durante a gravidez não indicou um aumento na taxa de defeitos congénitos comparativamente às taxas observadas nos sistemas de vigilância de defeitos congénitos baseada na população.

Dados em animais com ritonavir demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Paxlovid não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usem contraceção, a não ser que a condição clínica requiera tratamento com Paxlovid.

## Amamentação

Não existem dados sobre a utilização de Paxlovid em mulheres a amamentar.

Desconhece-se se nirmatrelvir está presente no leite humano ou animal, bem como os seus efeitos nos recém-nascidos/lactentes amamentados ou os efeitos na produção de leite. Dados publicados limitados indicam que o ritonavir está presente no leite humano. Não existe informação sobre os efeitos do ritonavir nos recém-nascidos/lactentes amamentados ou na produção de leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Paxlovid e, como medida de precaução, durante 7 dias após a conclusão da terapêutica com Paxlovid.

## Fertilidade

Não existem dados em seres humanos sobre o efeito de Paxlovid (nirmatrelvir e ritonavir) ou do ritonavir isoladamente na fertilidade. Tanto o nirmatrelvir como o ritonavir, testados separadamente, não produziram efeitos na fertilidade em ratos (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não é esperado que Paxlovid tenha efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento com Paxlovid (300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir) a cada 12 horas durante 5 dias e durante os 34 dias seguintes após a última dose foram disgeusia (5,6%), diarreia (3,1%), cefaleia (1,4%) e vômitos (1,1%).

#### Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas na Tabela 2 estão listadas por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências definem-se da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2: Reações adversas com Paxlovid**

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Categoria de frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Disgeusia, cefaleia
Doenças gastrointestinais	Frequentes Pouco frequentes	Diarreia, vômitos, náuseas* Dor abdominal*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Raras	Mal-estar geral*

\* Reação adversa medicamentosa identificada no período pós-comercialização

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

O tratamento de uma sobredosagem com Paxlovid deve consistir em medidas de suporte gerais, incluindo a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Paxlovid.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: antivírico para uso sistémico, inibidores da protease, código ATC: J05AE30

#### Mecanismo de ação

O nirmatrelvir é um inibidor peptidomimético da principal protease (Mpro) do SARS-CoV-2, também designada por protease do tipo 3C (3CLpro) ou protease nsp5. A inibição da Mpro do SARS-CoV-2 torna a proteína incapaz de processar os precursores das poliproteínas, o que impede da replicação viral.

O ritonavir inibe o metabolismo do nirmatrelvir mediado pelo CYP3A permitindo, desta forma, o aumento das concentrações plasmáticas de nirmatrelvir.

#### Atividade antiviral

O nirmatrelvir demonstrou atividade antiviral contra a infeção por SARS-CoV-2 de células dNHBE, uma linhagem primária de células epiteliais dos alvéolos pulmonares humanos (valor EC<sub>50</sub> de 61,8 nM e valor EC<sub>90</sub> de 181 nM) após 3 dias de exposição ao fármaco. O nirmatrelvir apresentou atividade antiviral em culturas celulares (com valores de EC<sub>50</sub> no intervalo nanomolar baixo  $\leq 3$  vezes relativamente ao isolado USA-WA1/2020) contra isolados de SARS-CoV-2 pertencentes às variantes Alfa (B.1.1.7), Gama (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) e Ómicron (B.1.1.529). A variante Beta (B.1.351) foi a variante testada menos suscetível, com uma suscetibilidade relativa reduzida em, aproximadamente, 3,3 vezes em relação ao isolado USA-WA1/2020.

#### *Resistência*

Não existe atualmente informação disponível sobre a resistência antiviral de nirmatrelvir com o SARS-CoV-2. Os estudos para avaliar a seleção de resistência ao nirmatrelvir com SARS-CoV-2 em culturas celulares e em estudos clínicos não foram concluídos. Apenas se encontra disponível o estudo

de seleção de resistência *in vitro* com a Mpro do vírus da hepatite murina (MVH). Este estudo apresentou uma diminuição de 4,4 a 5 vezes na suscetibilidade do nirmatrelvir contra vírus mutantes com 5 mutações (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) na Mpro do MVH após 10 passagens em cultura celular. Desconhece-se a relevância disto para o SARS-CoV-2.

### Eficácia clínica

A eficácia de Paxlovid baseia-se na análise interina e na análise final de suporte do EPIC-HR, um estudo de Fase 2/3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo em participantes adultos sintomáticos não hospitalizados com um diagnóstico laboratorial confirmado de infecção por SARS-CoV-2. Os participantes elegíveis tinham idade igual ou superior a 18 anos e, pelo menos, 1 dos seguintes fatores de risco para progressão para doença grave: diabetes, excesso de peso (IMC > 25), doença pulmonar crônica (incluindo asma), doença renal crônica, fumador atual, doença imunossupressora ou tratamento imunossupressor, doença cardiovascular, hipertensão, anemia de células falciformes, perturbação do desenvolvimento do sistema nervoso, cancro ativo, dependência de tecnologia médica ou idade igual ou superior a 60 anos independentemente de comorbilidades. Foram incluídos no estudo participantes com aparecimento de sintomas de COVID-19 há  $\leq 5$  dias. O estudo excluiu indivíduos com história de infecção prévia por COVID-19 ou vacinação.

Os participantes foram aleatorizados (1:1) para receber Paxlovid (300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir) ou placebo por via oral a cada 12 horas durante 5 dias. O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a proporção de participantes com hospitalização relacionada com COVID-19 ou morte por qualquer causa até ao Dia 28. A análise foi realizada no conjunto da análise por intenção de tratar modificada (mITT) (todos os participantes tratados com aparecimento de sintomas há  $\leq 3$  dias que, no início do estudo, não tinham recebido nem esperavam receber tratamento com anticorpos monoclonais [mAb] terapêuticos para a COVID-19), no conjunto de análise mITT1 (todos os participantes tratados com aparecimento de sintomas há  $\leq 5$  dias que, no início do estudo, não tinham recebido nem esperavam receber tratamento com mAb terapêuticos para a COVID-19) e no conjunto de análise mITT2 (todos os participantes tratados com aparecimento dos sintomas há  $\leq 5$  dias).

Um total de 2 246 participantes foram aleatorizados para receber Paxlovid ou placebo. No início do estudo, a média da idade era de 46 anos, com 13% dos participantes com idade igual ou superior a 65 anos (3% tinham 75 ou mais anos de idade); 51% eram do sexo masculino; 72% eram caucasianos, 5% eram negros, 14% eram asiáticos, 45% eram hispânicos ou latinos; 66% dos participantes tinham aparecimento dos sintomas há  $\leq 3$  dias desde o início do tratamento do estudo; 81% tinham um IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (37% com IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>); 12% tinham diabetes; menos de 1% da população do estudo tinha imunodeficiência; 47% dos participantes eram serologicamente negativos no início do estudo e 51% eram serologicamente positivos. A carga viral basal média (DP) era de 4,63 log<sub>10</sub> cópias/ml (2,87); 26% dos participantes tinham uma carga viral basal > 10<sup>7</sup> (cópias/ml); 6,2% dos participantes tinham recebido ou esperavam receber tratamento com mAb terapêuticos para a COVID-19 no momento da aleatorização e foram excluídos das análises mITT e mITT1. A principal variante de SARS-Cov-2 nos grupos de tratamento foi a Delta (98%), maioritariamente a *clade* 21J (baseado na análise interina).

As características demográficas e da doença no início do estudo estavam equilibradas entre os grupos sob Paxlovid e placebo.

A determinação da eficácia primária baseou-se numa análise interina planeada de 774 participantes na população mITT. A redução do risco estimada foi de -6,3% com um IC não ajustado de 95% de (-9,0%; -3,6%) e com um IC de 95% de (-10,61%; -2,02%) quando ajustado para a multiplicidade. O valor de *p* bilateral foi < 0,0001 com o nível de significância bilateral de 0,002.

A Tabela 3 fornece os resultados do parâmetro de avaliação primário na população da análise mITT1 para a análise completa dos dados no final do estudo.



**Tabela 3: Resultados da eficácia em adultos não hospitalizados com COVID-19 que iniciaram tratamento nos 5 dias a seguir ao aparecimento dos sintomas e que não receberam tratamento com anticorpos monoclonais para a COVID-19 no início do estudo (conjunto de análise mITT1)**

	<b>Paxlovid (N=1 039)</b>	<b>Placebo (N=1 046)</b>
Hospitalização relacionada com COVID-19 ou morte por qualquer causa até ao dia 28		
n (%)	8 (0,8%)	66 (6,3%)
Redução relativamente ao placebo <sup>a</sup> [IC de 95%], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Mortalidade por todas as causas até ao dia 28, %	0	12 (1,1%)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança.

- a. A proporção cumulativa estimada de participantes hospitalizados ou de morte até ao dia 28 foi calculada para cada grupo de tratamento com o método de *Kaplan-Meier*, no qual os participantes sem hospitalização ou morte até ao dia 28 foram censurados no momento da descontinuação do estudo.

A redução do risco estimada foi de -5,8% com um IC de 95% de (-7,8%; -3,8%) em participantes doseados até 3 dias após o início dos sintomas, e -5,2% com um IC de 95% de (-7,9%; -2,5%) na subpopulação mITT1 que iniciaram tratamento > 3 dias após o início dos sintomas.

Foram observados resultados consistentes nas populações das análises finais mITT e mITT2. Um total de 1 379 participantes foi incluído na população da análise mITT. As taxas de acontecimentos foram de 5/697 (0,72%) no grupo sob Paxlovid e de 44/682 (6,45%) no grupo sob placebo.

**Tabela 4: Progressão da COVID-19 (hospitalização ou morte) até ao Dia 28 em adultos sintomáticos com risco aumentado de progressão para doença grave; análise do grupo mITT1**

	<b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b>	<b>Placebo</b>
Número de doentes	N=1,039	N=1,046
Serologia negativa	n=487	n=505
Doentes com hospitalização ou morte <sup>a</sup> (%)	7 (1,4%)	58 (11,5%)
Proporção estimada durante 28 dias [IC 95%], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Redução relativa em relação ao placebo [CI 95%]	-10,25 (-13,28; -7,21)	
Valor <i>p</i>	<i>p</i> <0,0001	
Serologia positiva	n=540	n=528
Doentes com hospitalização ou morte <sup>a</sup> (%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)
Proporção estimada durante 28 dias [IC 95%], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Redução relativa em relação ao placebo [CI 95%]	-1,34 (-2,45; -0,23)	
Valor <i>p</i>	<i>p</i> =0,0180	

Abreviaturas: IC=Intervalo de confiança; mITT=Intenção de tratar modificada. Todos os participantes aleatorizados para a intervenção no estudo, que tomaram pelo menos uma dose, que no início do estudo não tinham recebido nem esperavam receber tratamento com anticorpos monoclonais para a COVID-19 e iniciaram tratamento até 5 dias após o aparecimento dos sintomas.

A seropositividade foi definida se o resultado num imunoensaio serológico específico com anticorpos para as proteínas virais S ou N fosse positivo.

A diferença das proporções nos 2 grupos de tratamento e o seu intervalo de confiança de 95% baseada na aproximação normal dos dados é apresentada.

- a. Hospitalização relacionada com COVID-19 ou morte por qualquer causa.

Os resultados de eficácia para a análise mITT1 foram consistentes entre os subgrupos de participantes, incluindo idade ( $\geq 65$  anos) e IMC (IMC > 25 e IMC > 30) e diabetes.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Paxlovid em um ou mais subgrupos da população pediátrica em tratamento da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética de nirmatrelvir/ritonavir foi estudada em participantes saudáveis.

O ritonavir é administrado com o nirmatrelvir como um potenciador farmacocinético, resultando em concentrações sistêmicas de nirmatrelvir mais elevadas.

Com doses repetidas de 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg e 500 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir administradas duas vezes por dia, o aumento da exposição sistêmica no estado estacionário parece ser menos do que proporcional à dose. A dosagem múltipla ao longo de 10 dias atingiu o estado estacionário no dia 2, com acumulação para cerca do dobro. As exposições sistêmicas no dia 5 eram semelhantes às do dia 10 para todas as doses testadas.

### Absorção

Após a administração oral de uma dose única de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir, a média geométrica da  $C_{max}$  e da  $AUC_{inf}$  no estado estacionário para o nirmatrelvir foi de 2,21 µg/ml e de 23,01 µg\*h/ml, respetivamente. A mediana do tempo até à  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) foi de 3,00 horas. A média aritmética da semivida de eliminação terminal foi de 6,1 horas.

Após a administração oral de uma dose única de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir, a média geométrica da  $C_{max}$  e da  $AUC_{inf}$  para o ritonavir foi de 0,36 µg/ml e de 3,60 µg\*h/ml, respetivamente. A mediana do tempo até à  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) foi de 3,98 horas. A média aritmética da semivida de eliminação terminal foi de 6,1 horas.

### *Efeito dos alimentos na absorção oral*

A administração com uma refeição com elevado teor em gordura aumentou a exposição ao PF-07321332 de forma modesta (aproximadamente 15% de aumento da  $C_{max}$  média e 1,6% de aumento da  $AUC_{last}$  média) relativamente ao jejum após a administração de PF-07321332 sob a forma de suspensão coadministrada com comprimidos de ritonavir.

### Distribuição

A ligação do nirmatrelvir às proteínas no plasma humano é de aproximadamente 69%.

A ligação do ritonavir às proteínas no plasma humano é de aproximadamente 98%-99%.

### Biotransformação

Estudos *in vitro* de avaliação do nirmatrelvir sem ritonavir concomitante sugerem que o nirmatrelvir é metabolizado primariamente pela CYP3A4. O nirmatrelvir não inibe reversivelmente a CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ou CYP1A2 *in vitro* com concentrações clinicamente relevantes. O nirmatrelvir não é um indutor nem um substrato de outras enzimas CYP que não a CYP3A da qual o nirmatrelvir/ritonavir é um inibidor. A administração de nirmatrelvir com ritonavir inibe o metabolismo do nirmatrelvir. No plasma, a única entidade relacionada com o medicamento que foi observada foi o nirmatrelvir inalterado. Foram observados metabolitos oxidativos menores nas fezes e na urina.

Estudos *in vitro* que utilizaram microsomas hepáticos humanos demonstraram que o citocromo P450 3A (CYP3A) é a isoforma principal envolvida no metabolismo do ritonavir, embora a CYP2D6 também contribua para a formação do metabolito de oxidação, M-2.

Doses baixas de ritonavir demonstraram efeitos muito grandes na farmacocinética de outros inibidores da protease (e de outras substâncias metabolizadas pela CYP3A4) e outros inibidores da protease podem influenciar a farmacocinética do ritonavir.

### Eliminação

A principal via de eliminação do nirmatrelvir quando é administrado com ritonavir é a excreção renal do fármaco intacto. Aproximadamente 49,6% e 35,3% da dose administrada de 300 mg de nirmatrelvir foram recuperados na urina e nas fezes, respetivamente. O nirmatrelvir foi a entidade predominante relacionada com o medicamento, com pequenas quantidades de metabolitos a surgirem por reações de hidrólise nas excreções. No plasma, a única entidade relacionada com o fármaco que era quantificável foi o nirmatrelvir inalterado.

Estudos em humanos com ritonavir radiomarcado demonstraram que a eliminação do ritonavir era principalmente através do sistema hepatobiliar; aproximadamente 86% da radiomarcação foram recuperados nas fezes, parte dos quais é de esperar que seja ritonavir não absorvido.

### Populações específicas

A farmacocinética do nirmatrelvir/ritonavir baseada na idade e no sexo não foi avaliada.

#### *Grupos raciais ou étnicos*

A exposição sistémica em participantes japoneses foi numericamente inferior, mas não foi significativamente diferente, do ponto de vista clínico, em relação aos participantes ocidentais.

#### *Participantes com compromisso renal*

Comparativamente a controlos saudáveis sem compromisso renal, a  $C_{max}$  e a AUC do nirmatrelvir em doentes com compromisso renal ligeiro foram 30% e 24% superiores, em doentes com compromisso renal moderado foram 38% e 87% superiores e em doentes com compromisso renal grave foram 48% e 204% superiores, respetivamente.

#### *Participantes com compromisso hepático*

Comparativamente a controlos saudáveis sem compromisso hepático, a farmacocinética do nirmatrelvir em participantes com compromisso hepático moderado não foi significativamente diferente. O rácio da média geométrica ajustada (IC de 90%) da  $AUC_{inf}$  e da  $C_{max}$  do nirmatrelvir que compara o compromisso hepático moderado (teste) com a função hepática normal (referência) foi de 98,78% (70,65%; 138,12%) e de 101,96% (74,20%; 140,11%), respetivamente.

O nirmatrelvir/ritonavir não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave.

### Estudos de interação realizados com nirmatrelvir/ritonavir

A CYP3A4 foi a principal contribuidora para o metabolismo oxidativo do nirmatrelvir, quando o PF-07321332 foi testado isoladamente em microssomas hepáticos humanos. O ritonavir é um inibidor da CYP3A e aumenta as concentrações plasmáticas do nirmatrelvir e de outros medicamentos que são metabolizados primariamente pela CYP3A. Apesar de ser coadministrado com ritonavir no papel de potenciador farmacocinético, existe um potencial para que inibidores e indutores potentes alterem a farmacocinética do nirmatrelvir.

O nirmatrelvir não inibe reversivelmente a CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ou CYP1A2, *in vitro*, a concentrações clinicamente relevantes. Resultados de estudos *in vitro* demonstraram que o nirmatrelvir pode ser um indutor da CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9. A relevância clínica é desconhecida. Com base em dados *in vitro*, o nirmatrelvir tem um baixo potencial para inibir a BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 e OCT2. Existe um potencial para o nirmatrelvir inibir a MDR1, MATE1, OCT1 e OATP1B1 a concentrações clinicamente relevantes.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos não clínicos da segurança com nirmatrelvir em associação com ritonavir.

#### nirmatrelvir

Estudos de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade não revelaram risco associado ao nirmatrelvir. Não foram observados efeitos adversos na fertilidade, no desenvolvimento embriofetal ou no desenvolvimento pré- e pós-natal em estudos com ratos. Um estudo em coelhas prenhas mostrou uma diminuição adversa no peso corporal fetal, mas sem toxicidade materna significativa. A exposição sistêmica (AUC<sub>24</sub>) com a dose máxima sem efeito adverso no peso corporal fetal em coelhos foi estimada ser, aproximadamente, 3 vezes superior à exposição em humanos nas doses terapêuticas recomendadas de Paxlovid.

Não foram realizados estudos carcinogênicos com nirmatrelvir.

#### Ritonavir

Estudos de toxicidade de dose repetida de ritonavir em animais identificaram como principais órgãos-alvo o fígado, a retina, a tireoide e o rim. As alterações hepáticas envolviam elementos hepatocelulares, biliares e fagocitários e foram acompanhadas de aumentos das enzimas hepáticas. Foi observada hiperplasia do epitélio pigmentado da retina, bem como degenerescência retiniana, em todos os estudos em roedores realizados com ritonavir, mas que não foram observadas em cães. Evidências ultraestruturais sugerem que estas alterações retinianas podem ser secundárias a fosfolipidose. Contudo, os ensaios clínicos não revelaram evidências de alterações oculares induzidas pelo medicamento no ser humano. Todas as alterações tiroideias foram reversíveis com a descontinuação do ritonavir. A investigação clínica em humanos não revelou qualquer alteração clinicamente significativa nas provas da função tiroideia.

Foram registadas alterações renais, incluindo degenerescência tubular, inflamação crónica e proteinúria em ratos e considera-se serem atribuíveis a doença espontânea específica da espécie animal. Além disso, não foram observadas alterações renais clinicamente significativas em ensaios clínicos.

Estudos de genotoxicidade não revelaram risco relativamente ao ritonavir. Estudos de carcinogenicidade de longa duração do ritonavir em ratinhos e ratos revelaram potencial tumorigénico específico para estas espécies, mas estes resultados são considerados como não tendo relevância para o ser humano. O ritonavir não produziu efeitos na fertilidade em ratos. A toxicidade para o desenvolvimento observada em ratos (embriofetalidade, diminuição do peso corporal fetal e atrasos na ossificação e alterações viscerais, incluindo atraso na descida testicular) ocorreu principalmente com uma dosagem materno tóxica. A toxicidade para o desenvolvimento em coelhos (embriofetalidade, diminuição do tamanho da ninhada e diminuição dos pesos fetais) ocorreu com uma dosagem materno tóxica.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Nirmatrelvir comprimidos revestido por película

Núcleo do comprimido:  
Celulose microcristalina  
Lactose mono-hidratada  
Croscarmelose sódica  
Dióxido de silício coloidal

Fumarato sódico de estearilo

Película de revestimento:

Hidroxipropilmetilcelulose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Polietilenoglicol (E1521)

Óxido de ferro vermelho (E172)

#### Ritonavir comprimidos revestido por película

Núcleo do comprimido:

Copovidona

Laureato de sorbitano

Sílica coloidal anidra (E551)

Hidrogenofosfato de cálcio anidro

Fumarato sódico de estearilo

Película de revestimento:

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol (E1521)

Hidroxipropilcelulose (E463)

Talco (E553b)

Sílica coloidal anidra (E551)

Polissorbato 80 (E433)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

18 meses.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25 °C. Não refrigerar ou congelar

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

30 comprimidos em blisters de OPA/Al/PVC.

Paxlovid é embalado em caixas de cartão contendo 30 comprimidos, distribuídos por 5 blisters de doses diárias.

Cada blister diário contém 4 comprimidos de nirmatrelvir e 2 comprimidos de ritonavir, para a dose da manhã e a dose da noite.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelas  
Bélgica

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1625/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 28 de janeiro de 2022

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Alemanha

Pfizer Italia S.r.L  
Località Marino del Tronto  
63100 Ascoli, Piceno  
Itália

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos



- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
De forma a melhorar a descrição da estratégia de controlo e para confirmar um perfil de impurezas consistente, deverão ser incluídos mais detalhes no processo de fabrico proposto para a substância ativa nirmatrelvir para distribuição comercial.	30 de junho de 2022
De forma a assegurar o controlo exaustivo das impurezas durante o ciclo de vida do produto, a estratégia de controlo para as impurezas da substância ativa nirmatrelvir, incluindo impurezas quirais e substância ativa, devem ser totalmente estabelecidas.	30 de junho de 2022
De forma a assegurar o controlo exaustivo das impurezas durante o ciclo de vida do produto, devem ser providenciados dados da validação completa para o método HPLC para os testes de doseamento e impurezas, e para o método do solvente residual utilizado para o controlo da substância ativa nirmatrelvir.	30 de junho de 2022

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg comprimidos revestidos por película  
nirmatrelvir + ritonavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película cor-de-rosa contém 150 mg de nirmatrelvir  
Cada comprimido revestido por película branco contém 100 mg de ritonavir

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.  
Ver o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película (20 comprimidos de nirmatrelvir + 10 comprimidos de ritonavir)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Ler o código QR para obter a informação do medicamento na língua nacional.  
URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25 °C.  
Não refrigerar ou congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelas  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1625/001

**13. NÚMERO DO LOTE>**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

paxlovid

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

PAXLOVID  
nirmatrelvir 150 mg comprimido  
ritonavir 100 mg comprimido

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer (logótipo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimidos revestidos por película nirmatrelvir + ritonavir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Paxlovid e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Paxlovid
3. Como tomar Paxlovid
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Paxlovid
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Paxlovid e para que é utilizado**

Paxlovid contém duas substâncias ativas nirmatrelvir e ritonavir em dois comprimidos diferentes. Paxlovid é um medicamento antiviral utilizado para tratar doentes adultos com doença provocada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) que não necessitem de oxigénio suplementar e com risco aumentado de progredirem para COVID-19 grave.

A COVID-19 é causada por um vírus chamado coronavírus. Paxlovid impede o vírus de se multiplicar nas células, e isto interrompe a multiplicação do vírus no organismo. Isto pode ajudar o seu organismo a combater a infeção viral e poderá prevenir a evolução para formas graves da doença.

Se os seus sintomas piorarem ou não melhorarem após 5 dias, fale com o seu médico.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Paxlovid**

##### **Não tome Paxlovid**

- se tem alergia ao nirmatrelvir, ao ritonavir ou a qualquer outro componente de Paxlovid (indicados na secção 6).
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos. Tomar Paxlovid com estes medicamentos pode causar efeitos indesejáveis graves ou potencialmente fatais ou afetar o modo como Paxlovid atua:
  - Alfuzosina (utilizada para tratar sintomas de aumento do volume da próstata)
  - Petidina, propoxifeno (utilizados para o alívio da dor)
  - Ranolazina (utilizada para tratar a angina de peito)
  - Neratinib, venetoclax (utilizados para tratar cancro)
  - Amiodarona, bepridilo, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina (utilizados para tratar doenças do coração e corrigir batimentos cardíacos irregulares)
  - Ácido fusídico, rifampicina (utilizado para tratar infeções bacterianas)



- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (utilizados para prevenir e controlar as convulsões)
- Colquicina (utilizada para tratar a gota)
- Astemizol, terfenadina (utilizados para tratar alergias)
- Lurasidona (utilizada para tratar a esquizofrenia)
- Pimozida, clozapina, quetiapina (utilizadas para tratar a esquizofrenia, perturbação bipolar, depressão grave e pensamentos e sentimentos anómalos)
- Di-hidroergotamina e ergotamina (utilizadas para tratar enxaquecas)
- Ergonovina e metilergonovina (utilizadas para parar a hemorragia excessiva que pode ocorrer após o parto ou um aborto)
- Cisaprida (utilizada para o alívio de certos problemas do estômago)
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) (um medicamento à base de plantas utilizado para a depressão e a ansiedade)
- Lovastatina, sinvastatina, lomitapida (utilizadas para baixar o colesterol no sangue)
- Avanafil, vardenafil (utilizados para tratar a disfunção erétil [também designada por impotência])
- Sildenafil utilizado para tratar a hipertensão pulmonar (tensão arterial elevada nas artérias pulmonares)
- Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam tomado por via oral (utilizados para o alívio da ansiedade e/ou dificuldade em adormecer)

## **Advertências e precauções**

### **Doença do fígado**

Informe o seu médico se tem ou já teve uma doença do fígado. Em doentes tratados ritonavir ocorreram níveis anormais das enzimas do fígado, hepatite e icterícia.

### **Doença dos rins**

Informe o seu médico se tem ou já teve uma doença dos rins.

### **Risco de desenvolver resistência ao VIH-1**

Se tiver uma infeção pelo VIH-1 não tratada ou não controlada, Paxlovid pode levar a que alguns medicamentos para o VIH não funcionem devidamente no futuro.

### **Crianças e adolescentes**

Não administre Paxlovid a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade porque Paxlovid não foi estudado em crianças e adolescentes.

### **Outros medicamentos e Paxlovid**

Existem outros medicamentos que não podem ser tomados juntamente com Paxlovid. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos:

- medicamentos para tratar cancro, tais como afatinib, abemaciclib, apalutamida, ceritinib, dasatinib, encorafenib, fostamatinib, ibrutinib, nilotinib, vinblastina e vincristina
- medicamentos utilizados para tornar o sangue mais fino (anticoagulantes), tais como varfarina, rivaroxabano, vorapaxar
- medicamentos utilizados para tratar convulsões, tais como valproato, lamotrigina
- medicamentos utilizados para a cessação tabágica, tais como bupropiom
- medicamentos utilizados para tratar alergias, tais como fexofenadina e loratadina
- medicamentos utilizados para tratar infeções fúngicas (antifúngicos), tais como itraconazol e voriconazol
- medicamentos usados para tratar a síndrome de Cushing – quando o corpo produz excesso de cortisol como os comprimidos de cetoconazol
- medicamentos utilizados para tratar a infeção pelo VIH, tais como efavirenz, maraviroc, raltegravir e zidovudina

- medicamentos utilizados para tratar infeções (por ex., antibióticos e antimicobacterianos), tais como atovaquona, ácido fusídico, claritromicina, eritromicina, bedaquilina, rifabutina, delamanid e sulfametoxazol/trimetoprim
- medicamentos utilizados para tratar distúrbios mentais ou do humor, tais como haloperidol, risperidona e tioridazina
- medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial alta nos vasos sanguíneos que irrigam (alimentam) os pulmões, tais como bosentano e riociguat
- medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial alta (hipertensão), tais como amlodipina, diltiazem e nifedipina
- medicamentos utilizados para tratar doenças do coração e corrigir batimentos cardíacos irregulares, tais como digoxina
- medicamentos utilizados para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C, tais como glecaprevir/pibrentasvir
- medicamentos utilizados para baixar o colesterol no sangue, tais como atorvastatina, fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina
- medicamentos utilizados para suprimir o sistema imunitário, tais como ciclosporina, tacrolimus e everolimus
- medicamentos utilizados para tratar a dor intensa, tais como morfina, fentanilo, metadona, buprenorfina, norbuprenorfina, outros medicamentos semelhantes à morfina e piroxicam
- medicamentos utilizados como sedativos, hipnóticos e indutores do sono, tais como alprazolam, buspirona e zolpidem
- esteroides, incluindo corticosteroides, para tratar a inflamação, tais como betametasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona, fluticasona, prednisolona, metilprednisolona, mometasona, prednisona e triamcinolona
- medicamentos utilizados para tratar a asma e outras doenças dos pulmões, tais como a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), tais como o salmeterol e a teofilina.
- medicamentos utilizados para tratar a depressão, tais como amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina e desipramina
- medicamentos utilizados para tratar a disfunção erétil (também designada por impotência), tais como sildenafil e tadalafil
- medicamentos utilizados como tratamento de substituição da tiroide, tais como levotiroxina
- qualquer um dos seguintes medicamentos específicos:
  - contraceptivos orais ou em adesivo transdérmico contendo etinilestradiol utilizados para evitar a gravidez
  - midazolam administrado por injeção (utilizado para a sedação [um estado de vigília, mas muito relaxado de calma ou sonolência durante um exame ou procedimento médico] ou anestesia)

Muitos medicamentos interferem com Paxlovid. **Mantenha uma lista dos seus medicamentos para mostrar ao seu médico ou farmacêutico.** Não comece a tomar um medicamento novo sem falar antes com o seu médico. O seu médico pode dizer-lhe se é seguro tomar Paxlovid com outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Não existe informação suficiente para se ter a certeza de que Paxlovid é seguro para ser utilizado durante a gravidez. Se estiver grávida não é recomendado que utilize Paxlovid, a não ser que a sua condição médica necessite deste tratamento. Recomenda-se que pratique abstinência sexual ou utilize um método contraceptivo enquanto estiver a tomar Paxlovid e durante 7 dias após a conclusão da terapêutica com Paxlovid, por precaução. Se estiver a tomar um contraceptivo hormonal, é recomendado que utilize preservativo ou outro método de contraceção não hormonal, pois Paxlovid pode reduzir a efetividade deste medicamento. O seu médico irá informá-la sobre a duração deste ajuste necessário das medidas contraceptivas.

Não há informação sobre a utilização de Paxlovid na amamentação. Não deve amamentar o seu bebé enquanto estiver a tomar Paxlovid e, como medida de precaução, durante 7 dias após a conclusão da terapêutica com Paxlovid.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é esperado que Paxlovid tenha efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **Paxlovid contém lactose**

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **Paxlovid contém sódio**

Os comprimidos de nirmatrelvir e ritonavir contêm, cada um, menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, são praticamente “isentos de sódio”.

## **3. Como tomar Paxlovid**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Paxlovid é composto por 2 medicamentos: nirmatrelvir e ritonavir. A dose recomendada é de 2 comprimidos de nirmatrelvir (comprimido cor-de-rosa) com 1 comprimido de ritonavir (comprimido branco) tomados por via oral, duas vezes por dia (de manhã e à noite).

Um ciclo de tratamento dura 5 dias. Para cada dose, tome os 3 comprimidos juntos ao mesmo tempo.

Se tem uma doença do rim, fale com o seu profissional de saúde quanto à dose apropriada de Paxlovid.

Engula os comprimidos inteiros. Não mastigue, parta ou esmague os comprimidos. Paxlovid pode ser tomado com ou sem alimentos.

### **Se tomar mais Paxlovid do que deveria**

Se tomar demasiado Paxlovid, contacte o seu profissional de saúde ou dirija-se imediatamente ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Paxlovid**

Se se esquecer de tomar uma dose de Paxlovid até 8 horas após a hora a que é tomado habitualmente, deve tomar essa dose assim que se lembrar. Se se esquecer de tomar uma dose de Paxlovid e tiverem passado mais de 8 horas após a hora definida, não tome a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome 2 doses de Paxlovid ao mesmo tempo.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Paxlovid**

Mesmo que se sinta melhor, não pare de tomar Paxlovid sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Frequentes:** podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Diarreia
- Vômitos
- Náuseas
- Alteração do paladar
- Dor de cabeça

**Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em 100 pessoas

- Dor abdominal

**Raras:** podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- Sensação geral de mal-estar

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Paxlovid**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou no blister, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C.

Não refrigerar ou congelar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Paxlovid**

- As substâncias ativas deste medicamento são o nirmatrelvir e o ritonavir.
  - Cada comprimido revestido por película cor-de-rosa de nirmatrelvir contém 150 mg de nirmatrelvir.
  - Cada comprimido revestido por película branco de ritonavir contém 100 mg de ritonavir.
- Os outros componentes no comprimido de nirmatrelvir são celulose microcristalina, lactose mono-hidratada (ver secção 2, “Paxlovid contém lactose”), croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal e fumarato sódico de estearilo (ver secção 2, “Paxlovid contém sódio”). A película de revestimento contém hiproxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio, macrogol e óxido de ferro vermelho.
- Os outros componentes no comprimido de ritonavir são copovidona, laureato de sorbitano, sílica coloidal anidra, hidrogenofosfato de cálcio anidro, fumarato sódico de estearilo. A película de revestimento contém hipromelose, dióxido de titânio, polietilenoglicol, hidroxipropilcelulose, talco, sílica coloidal anidra e polissorbatos 80.

### **Qual o aspeto de Paxlovid e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película de Paxlovid são fornecidos em caixas de cartão contendo 30 comprimidos, distribuídos por 5 blisters de doses diárias.

Cada blister diário contém 4 comprimidos de nirmatrelvir (de 150 mg cada) e 2 comprimidos de ritonavir (de 100 mg cada) e indica quais os comprimidos que têm de ser tomados de manhã e à noite (símbolos sol e lua).

Nirmatrelvir 150 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos ovais, cor-de-rosa, com “PFE” gravado numa face e “3CL” na outra face.

Ritonavir 100 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos em forma de cápsula, brancos a esbranquiçados com “H” gravado numa face e “R9” na outra face.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelas  
Bélgica

### **Fabricante**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Alemanha

Pfizer Italia S.r.L  
Localita Marino del Tronto  
63100 Ascoli, Piceno  
Itália

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: +370 5 251 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон  
България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Deutschland**

Pfizer PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 6785800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: + 371 670 35 775

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL,  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Este folheto foi revisto pela última vez em.**

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Leia o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes línguas.



URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.