

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paxlovid 150 mg + 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Eccipiente con effetto noto

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Nirmatrelvir

Compressa rivestita con film (compressa).

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

Ritonavir

Compressa rivestita con film (compressa).

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Paxlovid è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni e con un peso corporeo di almeno 20 kg che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose raccomandata negli adulti è 300 mg di nirmatrelvir (due compresse da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg), assunti insieme per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.

Pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni e con un peso corporeo di almeno 20 kg

La dose raccomandata nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni e con un peso corporeo di almeno 20 kg è indicata di seguito nella Tabella 1.

Tabella 1: Dose raccomandata per pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni e con un peso corporeo di almeno 20 kg

Popolazione di pazienti	Dose raccomandata
Pazienti pediatrici di età ≥ 6 anni e peso ≥ 40 kg	300 mg di nirmatrelvir (due compresse da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg) tutti assunti insieme per via orale ogni 12 ore per 5 giorni
Pazienti pediatrici di età ≥ 6 anni e peso compreso tra ≥ 20 e < 40 kg	150 mg di nirmatrelvir (una compressa da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg) assunti insieme per via orale ogni 12 ore per 5 giorni

Avvertenza speciale per i pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni e con un peso corporeo compreso tra almeno 20 kg e meno di 40 kg

È disponibile una confezione specifica per i pazienti pediatrici di 6 anni compiuti e con un peso corporeo compreso tra almeno 20 kg e meno di 40 kg. Questa confezione contiene 5 blister con due parti separate, ciascuna contenente una compressa di nirmatrelvir e una compressa di ritonavir da somministrare ogni 12 ore.

Paxlovid deve essere somministrato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Si raccomanda il completamento dell'intero ciclo di trattamento di 5 giorni anche se il paziente richiede il ricovero in ospedale per progressione a COVID-19 di grado severo o critico dopo l'inizio del trattamento con questo medicinale.

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve [velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) da ≥ 60 a < 90 mL/min]. Nei pazienti adulti con compromissione renale moderata (eGFR da ≥ 30 a < 60 mL/min) o con compromissione renale severa [eGFR < 30 mL/min, inclusi i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD – *End Stage Renal Disease*) sottoposti a emodialisi], la dose deve essere ridotta come illustrato nella Tabella 2 per evitare la sovraesposizione. Il trattamento deve essere somministrato approssimativamente alla stessa ora ogni giorno per 5 giorni. Nei giorni in cui i pazienti con compromissione renale severa vengono sottoposti ad emodialisi, la dose deve essere somministrata dopo l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2)

Tabella 2: Dose e posologia raccomandate per pazienti adulti con compromissione renale

Funzionalità renale	Giorni di trattamento	Dose e frequenza di somministrazione
Compromissione renale moderata (eGFR da ≥ 30 a < 60 mL/min)	Giorni 1-5	150 mg di nirmatrelvir (una compressa da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg) ogni 12 ore
Compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min),	Giorno 1	300 mg di nirmatrelvir (due compresse da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg) una volta

compresi i pazienti che necessitano di emodialisi	Giorni 2-5	150 mg di nirmatrelvir (una compressa da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg) una volta al giorno
---	------------	--

Abbreviazione: eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata.

Avvertenza speciale per i pazienti con compromissione renale MODERATA

È disponibile una confezione specifica per i pazienti con compromissione renale moderata. Questa confezione contiene 5 blister con due parti separate, ciascuna contenente una compressa di nirmatrelvir e una compressa di ritonavir, da somministrare ogni 12 ore.

Avvertenza speciale per i pazienti con compromissione renale SEVERA

È disponibile una confezione specifica per i pazienti con compromissione renale severa. Questa confezione contiene 1 blister con una parte separata contenente due compresse di nirmatrelvir e una compressa di ritonavir da somministrare una volta il Giorno 1, e altre quattro parti separate contenenti ciascuna una compressa di nirmatrelvir e una compressa di ritonavir da somministrare una volta al giorno nei giorni da 2 a 5.

Sebbene la sicurezza e la farmacocinetica di nirmatrelvir/ritonavir non siano state studiate nei pazienti pediatrici con compromissione renale, la riduzione della dose nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg con compromissione renale deve ricalcare quella raccomandata per gli adulti con lo stesso grado di compromissione renale (vedere Tabella 2) (vedere paragrafo 5.2).

La dose nei pazienti pediatrici di peso inferiore a 40 kg con compromissione renale non è stata determinata.

Compromissione epatica

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

Popolazione severamente immunocompromessa

I dati sui soggetti severamente immunocompromessi sono limitati. Una durata del trattamento di 10 giorni può aiutare a mitigare il rischio di rebound virologico nei pazienti con severa immunodepressione (ad esempio, con neoplasie ematologiche maligne in fase attiva, trapianto di cellule staminali ematopoietiche, terapia con cellule CAR-T o terapie depletanti le cellule B) (vedere paragrafo 5.1).

Terapia concomitante con regimi terapeutici contenenti ritonavir o cobicistat

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Paxlovid in pazienti pediatrici di età inferiore ai 6 anni o con un peso corporeo inferiore a 20 kg non sono state stabilite.

Il dosaggio pediatrico per i pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni e con un peso corporeo di almeno 20 kg si basa sui risultati di uno studio pediatrico (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Nirmatrelvir deve essere co-somministrato con ritonavir. La mancata co-somministrazione corretta di nirmatrelvir con ritonavir determinerà livelli plasmatici di questo principio attivo insufficienti ad

ottenere l'effetto terapeutico desiderato.

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

4.3 Controindicazioni

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

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

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

- Antagonista dei recettori alfa₁-adrenergici: alfuzosina
- Antianginosi: ranolazina
- Antiaritmici: dronedarone, propafenone, chinidina
- Farmaci antitumorali: neratinib, venetoclax
- Antigottosi: colchicina
- Antistaminici: terfenadina
- Antipsicotici/neurolettici: lurasidone, pimozide, quetiapina
- Medicinali per l'iperplasia prostatica benigna: silodosina
- Medicinali per patologie cardiovascolari: eplerenone, ivabradina
- Derivati dell'ergot: diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina
- Agenti per la motilità gastrointestinale: cisapride
- Immunosoppressori: voclosporina
- Agenti che modificano il profilo lipidico:
 - o Inibitori della HMG Co-A reduttasi: lovastatina, simvastatina
 - o Inibitore della proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi (MTTP): lomitapide
- Antiemetici: eletriptan
- Antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi: finerenone
- Agenti neuropsichiatrici: cariprazina
- Antagonisti degli oppioidi: naloxegol
- Inibitore della PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedativi/ipnotici: clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam orale e triazolam
- Antagonisti dei recettori della vasopressina: tolvaptan

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

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di reazioni avverse gravi dovute a interazioni con altri medicinali

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

Effetti di Paxlovid su altri medicinali

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

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

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

Effetti di altri medicinali su Paxlovid

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

Queste interazioni possono causare:

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

Vedere la Tabella 3 per i medicinali controindicati per l'uso concomitante con nirmatrelvir/ritonavir e per le interazioni potenzialmente significative con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5). Prima e durante la terapia con Paxlovid si devono tenere in considerazione potenziali interazioni con altri medicinali; durante la terapia con Paxlovid è opportuno riesaminare i medicinali concomitanti e il paziente deve essere monitorato per eventuali reazioni avverse associate ai medicinali concomitanti.

Reazioni da ipersensibilità

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

Compromissione epatica severa

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

Epatotossicità

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

Aumento della pressione arteriosa

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

Rischio di sviluppo di resistenza all'HIV-1

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

Eccipienti

Lattosio

Le compresse di nirmatrelvir contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali su Paxlovid

Nirmatrelvir e ritonavir sono substrati del CYP3A.

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

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

Effetti di Paxlovid su altri medicinali

Medicinali substrati del CYP3A4

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) è un potente inibitore del CYP3A e aumenta le concentrazioni plasmatiche dei medicinali principalmente metabolizzati dal CYP3A. Pertanto, è controindicata la co-somministrazione di nirmatrelvir/ritonavir con medicinali altamente dipendenti dal CYP3A per la clearance e per i quali concentrazioni plasmatiche elevate sono associate a eventi gravi e/o potenzialmente fatali (vedere Tabella 3). La co-somministrazione di altri substrati del CYP3A4 che possono determinare interazioni potenzialmente significative (vedere Tabella 3) deve essere presa in considerazione solo se i benefici superano i rischi.

Medicinali substrati del CYP2D6

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

Medicinali substrati della glicoproteina P

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

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

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

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

I medicinali elencati nella Tabella 3 sono forniti come guida e non sono considerati un elenco completo di tutti i possibili medicinali controindicati o che potrebbero interagire con nirmatrelvir/ritonavir.

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C_{max})	Osservazioni cliniche
Antagonista dei recettori Alfa ₁ -adrenergici	↑Alfuzosina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina che può determinare una ipotensione severa ed è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).
	↑Tamsulosina	Tamsulosina è ampiamente metabolizzata, principalmente dal CYP3A4 e dal CYP2D6, entrambi inibiti da ritonavir. Evitare l'uso concomitante con Paxlovid.
Derivati dell'anfetamina	↑Anfetamina	Ritonavir somministrato a dosi elevate secondo il suo precedente utilizzo come agente antiretrovirale è probabile che inibisca il CYP2D6 e di conseguenza si prevede che aumenti la concentrazione di anfetamina e dei suoi derivati. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti avversi quando questi medicinali sono co-somministrati con Paxlovid.

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C_{max})	Osservazioni cliniche
Analgesici	↑Buprenorfina (57%, 77%),	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di buprenorfina e del suo metabolita attivo non ha determinato cambiamenti farmacodinamici clinicamente significativi in una popolazione di pazienti tolleranti agli oppioidi. Pertanto, potrebbe non essere necessaria una modifica della dose di buprenorfina quando i due medicinali sono somministrati insieme.
	↑Fentanil, ↑Ossicodone	Ritonavir inibisce il CYP3A4 e, di conseguenza, si prevede che aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi analgesici narcotici. Se è necessario l'uso concomitante con Paxlovid, prendere in considerazione una riduzione della dose di questi analgesici narcotici e monitorare attentamente gli effetti terapeutici e quelli indesiderati (inclusa la depressione respiratoria). Per ulteriori informazioni, fare riferimento agli RCP dei singoli prodotti.
	↓Metadone (36%, 38%)	Può essere necessario aumentare la dose di metadone quando somministrato in concomitanza a ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico a causa dell'induzione della glucuronidazione. Monitorare attentamente i pazienti in terapia di mantenimento con metadone per la comparsa di effetti da astinenza. La modifica della dose deve essere considerata in base alla risposta clinica del paziente alla terapia con metadone.
	↓Morfina	I livelli di morfina possono essere ridotti a causa dell'induzione della glucuronidazione da parte di ritonavir co-somministrato come potenziatore farmacocinetico.
	↑Petidina,	La co-somministrazione potrebbe comportare un aumento o un prolungamento degli effetti degli oppioidi. Se è necessario l'uso concomitante, considerare la riduzione della dose di petidina. Monitorare in caso di depressione respiratoria e sedazione.

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C_{max})	Osservazioni cliniche
	↓Piroxicam	Diminuzione dell'esposizione a piroxicam a causa dell'induzione del CYP2C9 dovuta a Paxlovid.
Antianginosi	↑Ranolazina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, si prevede un aumento delle concentrazioni di ranolazina. La co-somministrazione con ranolazina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Antiaritmici	↑Amiodarone ↑Flecainide	Considerato il rischio di un aumento sostanziale dell'esposizione ad amiodarone o flecainide e, di conseguenza, dei relativi eventi avversi, la co-somministrazione deve essere evitata a meno che si prenda in considerazione un approccio multidisciplinare per gestirla in sicurezza.
	↑Digossina	Questa interazione può essere dovuta alla modifica dell'efflusso di digossina mediato dalla P-gp da parte di ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico. Si prevede un aumento della concentrazione di digossina. Monitorare i livelli di digossina, se possibile, e la sicurezza ed efficacia della stessa.
	↑Disopiramide	Ritonavir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di disopiramide e ciò potrebbe comportare un aumento del rischio di eventi avversi come aritmie cardiache. Si deve usare cautela e si raccomanda di monitorare la concentrazione terapeutica di disopiramide, se disponibile.
	↑Dronedarone, ↑Propafenone, ↑Chinidina	È probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di dronedarone, propafenone e chinidina ed è pertanto controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C_{max})	Osservazioni cliniche
Antiasmatici	↓Teofillina (43%, 32%)	Può essere necessaria una dose maggiore di teofillina quando co-somministrata con ritonavir, a causa dell'induzione del CYP1A2.
Antitumorali	↑Abemaciclib	Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir. La co-somministrazione di abemaciclib e Paxlovid deve essere evitata. Se questa co-somministrazione è giudicata inevitabile, fare riferimento al RCP di abemaciclib per le raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. Monitorare le reazioni avverse correlate ad abemaciclib.
	↑Afatinib	Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa della Proteina di Resistenza del Cancro al Seno (BCRP) e dell'inibizione acuta della P-gp da parte di ritonavir. L'entità dell'aumento dell'AUC e della C _{max} dipende dalla tempistica della somministrazione di ritonavir. Si deve usare cautela nella somministrazione di afatinib con Paxlovid (fare riferimento al RCP di afatinib). Monitorare le reazioni avverse correlate ad afatinib.
	↑Apalutamide	Apalutamide è un induttore da moderato a forte del CYP3A4 e ciò può portare a una ridotta esposizione a nirmatrelvir/ritonavir e alla potenziale perdita di risposta virologica. Inoltre, le concentrazioni sieriche di apalutamide possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con ritonavir, con il conseguente potenziale di eventi avversi gravi, comprese le convulsioni. L'uso concomitante di Paxlovid con apalutamide è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
	↑Ceritinib	Le concentrazioni sieriche di ceritinib possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di ritonavir. Si deve usare cautela nella somministrazione di ceritinib con Paxlovid. Fare riferimento al RCP di ceritinib per le raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. Monitorare le reazioni avverse correlate a ceritinib.

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C _{max})	Osservazioni cliniche
	<p>↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastina ↑Vincristina,</p> <p>↑Encorafenib, ↑Ivosidenib</p> <p>Enzalutamide</p> <p>↑Fostamatinib</p> <p>↑Ibrutinib</p> <p>↑Neratinib</p>	<p>Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con ritonavir con conseguente potenziale aumento dell'incidenza di eventi avversi.</p> <p>Le concentrazioni sieriche di encorafenib o ivosidenib possono essere aumentate quando co-somministrato con ritonavir, il che può aumentare il rischio di tossicità, incluso il rischio di eventi avversi gravi come il prolungamento dell'intervallo QT. Evitare la co-somministrazione di encorafenib o ivosidenib. Se si ritiene che il beneficio superi il rischio e si deve usare ritonavir, i pazienti devono essere attentamente monitorati per la sicurezza.</p> <p>Enzalutamide è un potente induttore del CYP3A4 e ciò può portare a una riduzione dell'esposizione a Paxlovid, a una potenziale perdita della risposta virologica e a possibile resistenza. L'uso concomitante di enzalutamide con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>La co-somministrazione di fostamatinib con ritonavir può aumentare l'esposizione al metabolita R406 di fostamatinib con conseguenti eventi avversi correlati alla dose come epatotossicità, neutropenia, ipertensione o diarrea. Fare riferimento al RCP di fostamatinib per le raccomandazioni sulla riduzione della dose se si verificano tali eventi.</p> <p>Le concentrazioni sieriche di ibrutinib possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, con conseguente aumento del rischio di tossicità compreso il rischio di sindrome da lisi tumorale. La co-somministrazione di ibrutinib e ritonavir deve essere evitata. Se si ritiene che il beneficio superi il rischio e si deve utilizzare ritonavir, ridurre la dose di ibrutinib a 140 mg e monitorare attentamente il paziente per la tossicità.</p>

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

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

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C_{max})	Osservazioni cliniche
	Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9%, 9%), ↓↔R-Warfarin (33%)	raccomandato nei pazienti che ricevono rivaroxaban. L'induzione del CYP1A2 e CYP2C9 porta a livelli ridotti di R-warfarin mentre si osserva un piccolo effetto farmacocinetico su S-warfarin quando co-somministrato con ritonavir. Livelli ridotti di R-warfarin possono portare a una riduzione dell'effetto anticoagulante, pertanto si raccomanda di monitorare i parametri della coagulazione quando warfarin è co-somministrato con ritonavir.
Anticonvulsivanti	Carbamazepina*, Fenobarbitale, Fenitoina, Primidone ↑Clonazepam ↓Divalproex, Lamotrigina	Carbamazepina riduce AUC e C _{max} di nirmatrelvir rispettivamente del 55% e del 43%. Fenobarbitale, fenitoina e primidone sono potenti induttori del CYP3A4 e ciò può portare a una ridotta esposizione a nirmatrelvir e ritonavir e a una potenziale perdita della risposta virologica. L'uso concomitante di carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina e primidone con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di clonazepam quando co-somministrato con Paxlovid e si raccomanda il monitoraggio clinico. Ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico induce l'ossidazione da parte del CYP2C9 e la glucuronidazione e, di conseguenza, si prevede che riduca le concentrazioni plasmatiche degli anticonvulsivanti. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici o degli effetti terapeutici quando questi medicinali vengono somministrati in concomitanza con ritonavir.
Anticorticosteroidi	↑Ketoconazolo (3,4 volte, 55%)	Ritonavir inibisce il metabolismo di ketoconazolo mediato dal CYP3A. A causa dell'aumentata incidenza di reazioni avverse gastrointestinali ed epatiche, deve essere presa in considerazione una

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

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

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

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

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

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

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

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

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C_{max})	Osservazioni cliniche
	↓Voriconazolo (39%, 24%)	sulfametossazolo/trimetoprim durante la terapia concomitante con ritonavir. La co-somministrazione di voriconazolo e ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico deve essere evitata, a meno che una valutazione del rapporto beneficio/rischio per il paziente giustifichi l'uso di voriconazolo.
Agenti antiparassitari	↓Albendazolo	Possono verificarsi diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di albendazolo e del suo metabolita attivo a causa dell'induzione da parte di ritonavir, con rischio di diminuzione dell'efficacia di albendazolo. Si raccomandano il monitoraggio clinico della risposta terapeutica e il possibile adeguamento del dosaggio di albendazolo durante il trattamento con Paxlovid e in seguito all'interruzione.
Antipsicotici	↑Clozapina	Considerato il rischio di un aumento dell'esposizione alla clozapina e, di conseguenza, degli eventi avversi correlati, la co-somministrazione deve essere evitata salvo adottare un approccio multidisciplinare per gestirla in sicurezza.
	↑Aloperidolo, ↑Risperidone, ↑Tioridazina	È probabile che ritonavir inibisca il CYP2D6 e si prevede quindi che aumenti le concentrazioni di aloperidolo, risperidone e tioridazina. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando questi medicinali vengono somministrati in concomitanza con dosi antiretrovirali di ritonavir.
	↑Lurasidone ↑Pimozide	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, si prevede un aumento delle concentrazioni di lurasidone. La co-somministrazione con lurasidone è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La co-somministrazione con ritonavir è probabile che generi un incremento delle concentrazioni di pimozide nel plasma ed è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C _{max})	Osservazioni cliniche
	↑Quetiapina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, si prevede un aumento delle concentrazioni di quetiapina. La co-somministrazione di Paxlovid e quetiapina è controindicata in quanto può aumentare la tossicità correlata a quetiapina (vedere paragrafo 4.3).
Agenti per iperplasia prostatica benigna	↑Silodosina	La co-somministrazione è controindicata a causa della potenziale ipotensione posturale (vedere paragrafo 4.3).
β2-agonista (a lunga durata d'azione)	↑Salmeterolo	Ritonavir inibisce il CYP3A4 e, di conseguenza, è previsto un aumento pronunciato delle concentrazioni plasmatiche di salmeterolo, con conseguente aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari associati a salmeterolo, inclusi prolungamento dell'intervallo QT, palpitazioni e tachicardia sinusale. Pertanto, evitare l'uso concomitante con Paxlovid.
Calcioantagonisti	↑Amlodipina, ↑Diltiazem, ↑Felodipina, ↑Nicardipina, ↑Nifedipina, ↑Verapamil ↑Lercanidipina	<p>Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A4 e di conseguenza si prevede che aumenti le concentrazioni plasmatiche dei calcioantagonisti. Deve essere adottato un approccio multidisciplinare per essere guidati verso il miglior modo di gestire l'interazione farmacologica mediante riduzione della dose o anche mediante sospensione temporanea del calcioantagonista quando co-somministrato con Paxlovid. Inoltre, in caso di co-somministrazione, i pazienti devono essere attentamente monitorati per gli effetti terapeutici e avversi durante la co-somministrazione. Per ulteriori informazioni, fare riferimento agli RCP dei singoli calcioantagonisti.</p> <p>Considerato il rischio di un aumento significativo dell'esposizione alla lercanidipina e, di conseguenza, degli eventi avversi correlati, la co-somministrazione deve essere evitata</p>

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C_{max})	Osservazioni cliniche
		salvo adottare un approccio multidisciplinare per gestirla in sicurezza.
Agenti cardiovascolari	↑Aliskiren	Evitare l'uso concomitante con Paxlovid.
	↑Cilostazolo	Si raccomanda l'adeguamento della dose di cilostazolo. Per ulteriori informazioni, fare riferimento all'RCP di cilostazolo.
	Clopidogrel	La co-somministrazione con clopidogrel può diminuire i livelli del metabolita attivo di clopidogrel. Evitare l'uso concomitante con Paxlovid.
	↑Eplerenone	La co-somministrazione con eplerenone è controindicata a causa della potenziale iperkaliemia (vedere paragrafo 4.3).
	↑Ivabradina	La co-somministrazione con ivabradina è controindicata a causa del rischio di bradicardia o disturbi della conduzione (vedere paragrafo 4.3).
	↑Ticagrelor	Considerato il rischio di un aumento sostanziale dell'esposizione a ticagrelor e, di conseguenza, dei relativi eventi avversi, la co-somministrazione deve essere evitata salvo adottare un approccio multidisciplinare per gestirla in sicurezza.
Potenzianti del regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica	↑Elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor, ↑Ivacaftor, ↑Tezacaftor/ivacaftor	Ridurre la dose in caso di co-somministrazione con Paxlovid. Per ulteriori informazioni, fare riferimento agli RCP dei singoli prodotti.
	Lumacaftor/ivacaftor	La co-somministrazione è controindicata a causa della potenziale perdita della risposta virologica e della possibile resistenza (vedere paragrafo 4.3).
Inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4).	↑Saxagliptin	Si raccomanda un adeguamento della dose di saxagliptin a 2,5 mg una volta al giorno.
Antagonisti dell'endotelina	↑Bosentan	La co-somministrazione di bosentan e ritonavir ha comportato un aumento delle

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C_{max})	Osservazioni cliniche
	↑Riociguat	<p>concentrazioni massime di bosentan allo stato stazionario (C_{max}) e l'AUC. Evitare l'uso concomitante con Paxlovid. Per ulteriori informazioni, fare riferimento al RCP di bosentan.</p> <p>Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di ritonavir. La co-somministrazione di riociguat con Paxlovid non è raccomandata (fare riferimento al RCP di riociguat).</p>
Derivati dell'ergot	↑Diidroergotamina, ↑Ergonovina, ↑Ergotamina, ↑Metilergonovina	È probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati dell'ergot ed è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Agente per la motilità gastrointestinale	↑Cisapride	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride. Pertanto, in ragione dell'aumento del rischio di gravi aritmie dovute a questo agente, l'uso concomitante con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Prodotti erboristici	Erba di San Giovanni	Preparati a base di erbe contenenti erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>) per via del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche ed effetti clinici ridotti di nirmatrelovir e ritonavir; pertanto, l'uso concomitante con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Inibitori della HMG Co-A reduttasi	<p>↑Lovastatina, Simvastatina</p> <p>↑Atorvastatina, Rosuvastatina (31%, 112%)*</p>	<p>Si prevede che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi che dipendono fortemente dal metabolismo del CYP3A, come lovastatina e simvastatina, abbiano concentrazioni plasmatiche notevolmente aumentate quando somministrati contemporaneamente a ritonavir a dosi elevate secondo il suo precedente utilizzo come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico. Poiché l'aumento delle concentrazioni di lovastatina e simvastatina può predisporre i pazienti a miopatie, inclusa la rabdomiolisi, l'associazione di questi medicinali con ritonavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>Atorvastatina è meno dipendente dal CYP3A per il metabolismo. Sebbene l'eliminazione di rosuvastatina non</p>

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C_{max})	Osservazioni cliniche
	↑Fluvastatina, Pravastatina	<p>dipenda dal CYP3A, è stato riportato un aumento dell'esposizione a rosuvastatina con la co-somministrazione di ritonavir. Il meccanismo di questa interazione non è chiaro, ma potrebbe essere il risultato dell'inibizione del trasportatore. Quando usato con ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, devono essere somministrate le dosi più basse possibili di atorvastatina o rosuvastatina.</p> <p>Sebbene non dipenda dal CYP3A per il metabolismo, l'esposizione a pravastatina e fluvastatina può essere aumentata a causa dell'inibizione del trasportatore. Durante il trattamento con Paxlovid, prendere in considerazione di sospendere temporaneamente pravastatina e fluvastatina.</p>
Contraccettivi ormonali	↓Etinilestradiolo (40%, 32%)	A causa delle riduzioni delle concentrazioni di etinilestradiolo, devono essere presi in considerazione metodi contraccettivi di barriera o non ormonali durante l'uso concomitante di Paxlovid e fino a un ciclo mestruale dopo l'interruzione di Paxlovid. È probabile che ritonavir modifichi il profilo di sanguinamento dell'utero e riduca l'efficacia dei contraccettivi contenenti estradiolo.
Immunosoppressori	↑Voclosporina	La co-somministrazione è controindicata a causa della potenziale nefrotossicità acuta e/o cronica (vedere paragrafo 4.3).
Immunosoppressori	<p>Inibitori della calcineurina: ↑Ciclosporina, ↑Tacrolimus</p> <p>Inibitori di mTOR: ↑Everolimus, ↑Sirolimus</p>	Ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico inibisce il CYP3A4 e, di conseguenza, si prevede che aumenti le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus. Questa co-somministrazione deve essere considerata solo con un monitoraggio attento e regolare delle concentrazioni ematiche dell'immunosoppressore, per ridurre la dose dell'immunosoppressore in conformità alle linee guida più recenti ed evitare una sovraesposizione con conseguente aumento delle reazioni avverse gravi dell'immunosoppressore. È importante che il monitoraggio attento e

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C_{max})	Osservazioni cliniche
		regolare sia effettuato non solo durante la co-somministrazione con Paxlovid ma sia continuato anche dopo il trattamento con Paxlovid. Come generalmente raccomandato per la gestione delle interazioni farmacologiche, è necessario un approccio multidisciplinare per gestire la complessità di questa co-somministrazione (vedere paragrafo 4.4).
Inibitori della Janus chinasi (JAK)	↑Tofacitinib	Si raccomanda un aggiustamento della dose di tofacitinib. Per ulteriori informazioni, fare riferimento all'RCP di tofacitinib.
	↑Upadacitinib	Le raccomandazioni posologiche per la co-somministrazione di upadacitinib con Paxlovid dipendono dall'indicazione di upadacitinib. Per ulteriori informazioni, fare riferimento all'RCP di upadacitinib.
Farmaci che modificano il profilo lipidico	↑Lomitapide	Gli inibitori del CYP3A4 aumentano l'esposizione a lomitapide, con forti inibitori l'esposizione aumenta di circa 27 volte. A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, si prevede un aumento delle concentrazioni di lomitapide. L'uso concomitante di Paxlovid con lomitapide è controindicato (vedere le informazioni sulla prescrizione di lomitapide) (vedere paragrafo 4.3).
Antiemetici	↑Eletriptan	La co-somministrazione di eletriptan entro almeno 72 ore dall'assunzione di Paxlovid è controindicata a causa del rischio di reazioni avverse gravi, inclusi eventi cardiovascolari e cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.3).
	↑Rimegepant	Evitare l'uso concomitante con Paxlovid.
Antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi	↑Finerenone	La co-somministrazione è controindicata a causa del rischio di reazioni avverse gravi, tra cui iperkaliemia, ipotensione e iponatriemia (vedere paragrafo 4.3).
Antagonisti dei recettori muscarinici	↑Darifenacina	Considerato il rischio di un aumento sostanziale dell'esposizione a darifenacina e, di conseguenza, dei relativi eventi avversi, la co somministrazione deve essere evitata a meno che si prenda in considerazione un approccio multidisciplinare per gestirla in sicurezza.

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C_{max})	Osservazioni cliniche
	↑Solifenacina	Considerato il rischio di un aumento sostanziale dell'esposizione a solifenacina e, di conseguenza, dei relativi eventi avversi, la co-somministrazione deve essere evitata salvo adottare un approccio multidisciplinare per gestirla in sicurezza.
Agenti neuropsichiatrici	↑Aripiprazolo, ↑Brexipiprazolo ↑Cariprazina	Si raccomanda un adeguamento della dose di aripiprazolo e brexpiprazolo. Per ulteriori informazioni, fare riferimento agli RCP di aripiprazolo e brexpiprazolo. La co-somministrazione è controindicata a causa dell'aumentata esposizione plasmatica di cariprazina e dei suoi metaboliti attivi (vedere paragrafo 4.3).
Antagonisti degli oppioidi	↑Naloxegol	La co-somministrazione è controindicata a causa del rischio di sintomi di astinenza da oppioidi (vedere paragrafo 4.3).
Inibitori della fosfodiesterasi (PDE5)	↑Avanafil (13 volte, 2,4 volte), ↑Sildenafil (11 volte, 4 volte), ↑Tadalafil (124%, ↔), ↑Vardenafil (49 volte, 13 volte)	L'uso concomitante di avanafil, sildenafil, tadalafil e vardenafil con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Sedativi/ipnotici	↑Alprazolam (2,5 volte, ↔) ↑Buspirone	Il metabolismo di alprazolam è inibito a seguito dell'introduzione di ritonavir. Si richiede cautela durante i primi giorni in cui alprazolam è co-somministrato con ritonavir a dosi elevate secondo il suo precedente utilizzo come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, prima che si sviluppi l'induzione del metabolismo di alprazolam. Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A e, di conseguenza, si prevede che aumenti le concentrazioni plasmatiche di buspirone. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C _{max})	Osservazioni cliniche
	<p>↑Clorazepato, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam,</p> <p>↑Midazolam orale (1330%, 268%)* e midazolam parenterale</p> <p>↑Triazolam (> 20 volte, 87%)</p>	<p>avversi quando buspirono viene somministrato in concomitanza con ritonavir.</p> <p>È probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam ed è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>Midazolam è ampiamente metabolizzato dal CYP3A4. La co-somministrazione con Paxlovid può causare un forte aumento della concentrazione di midazolam. Si prevede che le concentrazioni plasmatiche di midazolam siano significativamente più elevate quando midazolam viene somministrato per via orale. Pertanto, la co-somministrazione di Paxlovid con midazolam orale è controindicata (vedere paragrafo 4.3), mentre si deve usare cautela con la co-somministrazione di Paxlovid e midazolam parenterale. Dati disponibili relativi all'uso concomitante di midazolam parenterale con altri inibitori della proteasi suggeriscono un possibile aumento dei livelli plasmatici di midazolam da 3 a 4 volte. Se Paxlovid è co-somministrato con midazolam parenterale, ciò deve essere fatto in un'unità di terapia intensiva (ICU) o in un ambiente simile che assicuri uno stretto monitoraggio clinico e un'adeguata gestione medica in caso di depressione respiratoria e/o prolungata sedazione. Deve essere presa in considerazione una modifica della dose di midazolam, specialmente se viene somministrata più di una singola dose di midazolam.</p> <p>È probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di triazolam ed è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
Sonniferi	↑Zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem e ritonavir possono essere co-somministrati con un attento monitoraggio degli effetti sedativi eccessivi.

Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C_{max})	Osservazioni cliniche
	↑Prednisolone (28%, 9%)	Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A e, di conseguenza, si prevede che aumenti le concentrazioni plasmatiche di desametasone. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando desametasone viene somministrato in concomitanza con ritonavir. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando prednisolone viene somministrato in concomitanza con ritonavir. L'AUC del metabolita prednisolone è aumentata rispettivamente del 37% e del 28% dopo 4 e 14 giorni di ritonavir.
Terapia ormonale sostitutiva per la tiroide	Levotiroxina	Sono stati segnalati casi post-marketing che indicano una potenziale interazione tra prodotti contenenti ritonavir e levotiroxina. L'ormone tireostimolante (TSH) deve essere monitorato nei pazienti trattati con levotiroxina almeno il primo mese dopo l'inizio e/o la fine del trattamento con ritonavir.
Antagonisti del recettore della vasopressina	↑Tolvaptan	La co-somministrazione è controindicata a causa del rischio di disidratazione, ipovolemia e iperkaliemia (vedere paragrafo 4.3).

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

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

Gravidanza

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

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

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

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

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella con l'elenco delle reazioni avverse

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

Le reazioni avverse riportate nella Tabella 4 sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4: Reazioni avverse con Paxlovid

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
	Raro	Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Comune	Disgeusia, cefalea

Tabella 4: Reazioni avverse con Paxlovid

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

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

Descrizione di reazioni avverse specifiche

Pazienti con compromissione renale severa

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza di Paxlovid nei pazienti pediatrici è stata valutata in uno studio di fase 2/3, in aperto, a braccio singolo (vedere paragrafo 5.1).

Nell'analisi dello studio, sono stati inclusi nella valutazione della sicurezza 75 partecipanti di età compresa tra 6 e meno di 18 anni e con un peso corporeo di almeno 20 kg. Il profilo delle reazioni avverse osservato in questo studio è simile a quello della popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Nirmatrelvir è un inibitore peptidomimetico della proteasi principale (Mpro) di SARS-CoV-2, nota anche come proteasi 3C-simile (3CLpro) o proteasi nsp5. L'inibizione della Mpro di SARS-CoV-2

rende la proteina incapace di elaborare i precursori poliproteici e ciò determina la prevenzione della replicazione virale.

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

Attività antivirale

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

L'attività antivirale di nirmatrelvir contro le sottovarianti Omicron BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1, XBB.1.5, EG.5 e JN.1 è stata valutata nelle cellule Vero E6-TMPRSS2 in presenza di un inibitore della P-gp. Nirmatrelvir aveva un valore di EC_{50} mediano pari a 88 nM (intervallo: 39-146 nM) contro le sottovarianti Omicron, riflettendo una variazione $\leq 1,8$ volte del valore EC_{50} rispetto all'isolato USA-WA1/2020.

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

Resistenza antivirale nelle colture cellulari e nei saggi biochimici

Sono stati identificati residui della M^{pro} di SARS-CoV-2 potenzialmente associati alla resistenza a nirmatrelvir utilizzando svariati metodi, tra cui la selezione della resistenza al virus SARS-CoV-2, il test dei virus SARS-CoV-2 ricombinanti con sostituzioni della M^{pro} e saggi biochimici con M^{pro} di SARS-CoV-2 ricombinante contenenti sostituzioni di amminoacidi. Nella Tabella 5 sono indicate le sostituzioni della M^{pro} e le combinazioni di sostituzioni della M^{pro} riscontrate nel virus SARS-CoV-2 selezionato in base alla resistenza a nirmatrelvir in coltura cellulare. Ogni sostituzione della M^{pro} è riportata indipendentemente dal suo manifestarsi singolarmente o in combinazione con altre sostituzioni della M^{pro} . Si noti che le sostituzioni S301P e T304I della M^{pro} si sovrappongono alle posizioni P6 e P3 del sito di clivaggio nsp5/nsp6 nel dominio C-terminale della M^{pro} . Le sostituzioni in altri siti di clivaggio della M^{pro} non sono state associate alla resistenza a nirmatrelvir nella coltura cellulare. La significatività clinica di queste sostituzioni non è nota.

Tabella 5: Sostituzioni amminoacidiche della M^{pro} di SARS-CoV-2 selezionate in base alla resistenza a nirmatrelvir in coltura cellulare (variazione del valore $EC_{50} > 5$ volte)

S144A (2.2-5.3), E166V (25-288), P252L (5,9), T304I (1,4-5,5), T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+A173V (3.1-8.9), T21I+T304I (3,0-7,9), L50F+E166V (34-175), L50F+T304I (5,9), F140L+A173V (10,1), A173V+T304I (20,2), T21+L50F+A193P+S301P (28,8), T21I+S144A+T304I (27,8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28,5), T21I+A173V+T304I (15), L50F+F140L+L167F+T304I (54,7)
--

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

Rebound della carica virale

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

Efficacia clinica

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

I partecipanti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) o placebo per via orale ogni 12 ore per 5 giorni. L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di partecipanti con ospedalizzazione o decesso per qualsiasi causa correlati a COVID-19 fino al Giorno 28. L'analisi è stata condotta nel set di analisi intent-to-treat modificato (mITT) (tutti i partecipanti trattati con insorgenza dei sintomi ≤ 3 giorni che al basale non avevano ricevuto né ci si aspettava che ricevessero un trattamento terapeutico con mAb per COVID-19), nel set di analisi mITT1 (tutti i partecipanti trattati con insorgenza dei sintomi ≤ 5 giorni che al basale non avevano ricevuto né ci si aspettava che ricevessero un trattamento terapeutico con mAb per COVID-19) e nel set di analisi mITT2 (tutti i partecipanti trattati con insorgenza dei sintomi ≤ 5 giorni).

In totale sono stati randomizzati 2.113 partecipanti a ricevere Paxlovid o placebo. Al basale, l'età media era di 45 anni e il 12% dei partecipanti aveva un'età pari o superiore a 65 anni (3% erano di età pari o superiore a 75 anni); il 51% dei soggetti era di sesso maschile; il 71% era bianco, il 4% era nero o afroamericano e il 15% era asiatico; il 41% era ispanico o latino; il 67% dei partecipanti aveva manifestato sintomi ≤ 3 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio; l'80% aveva un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (il 36% aveva un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$); l'11% aveva il diabete mellito; meno dell'1% della popolazione in studio aveva immuno-deficienza, il 49% dei partecipanti era risultato negativo al basale al test sierologico e il 49% era risultato positivo. La carica virale media (DS) al basale era di $4,71 \log_{10} \text{ copie/mL}$ (2,89); il 27% dei partecipanti aveva una carica virale al basale $> 10^7$ (copie/mL); il 6,0% dei partecipanti aveva ricevuto o avrebbe dovuto ricevere un trattamento terapeutico con mAb per COVID-19 al momento della randomizzazione ed è stato escluso dalle analisi mITT e mITT1. La variante SARS-CoV-2 primaria in entrambi i bracci di trattamento è stata la Delta (99%), in gran parte clade 21J.

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

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

La tabella 6 riporta i risultati dell'endpoint primario nella popolazione di analisi mITT1 per l'intero set di dati al completamento finale dello studio.

Tabella 6: Risultati di efficacia in adulti non ospedalizzati con COVID-19 che hanno iniziato il trattamento entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi e che al basale non avevano ricevuto alcun trattamento con mAb per COVID-19 (set di analisi mITT1^b)

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

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

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

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

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

Tabella 7: Progressione del COVID-19 (ospedalizzazione o decesso) fino al Giorno 28 in adulti sintomatici a rischio maggiore di progressione a malattia di grado severo; set di analisi mITT1

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

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; COVID-19 = malattia da Coronavirus 2019; mITT1= analisi intent-to-treat modificata 1 (tutti i partecipanti assegnati in modo casuale al prodotto oggetto di studio, che

Tabella 7: Progressione del COVID-19 (ospedalizzazione o decesso) fino al Giorno 28 in adulti sintomatici a rischio maggiore di progressione a malattia di grado severo; set di analisi mITT1

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
--	------------------------	---------

hanno assunto almeno 1 dose del prodotto, che al basale non avevano ricevuto né si prevedeva che ricevessero un trattamento con anticorpi monoclonali contro il COVID-19 e il cui trattamento è iniziato ≤ 5 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi di COVID-19).

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

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

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

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

Analisi post-hoc di sottogruppo nei partecipanti severamente immunocompromessi

È stata eseguita un'analisi post-hoc su un sottogruppo di partecipanti severamente immunocompromessi (ad esempio, con neoplasie ematologiche maligne in fase attiva, trapianto di cellule staminali emopoietiche, terapia con cellule CAR-T o terapie depletanti le cellule B), derivata dallo studio EPIC-IC (C4671034) nei partecipanti immunocompromessi. Nei partecipanti severamente immunocompromessi, il tempo mediano per raggiungere una concentrazione di RNA di SARS CoV 2 $< \text{LLOQ}$ tramite tampone nasofaringeo (NP) con è risultato numericamente più lungo nel gruppo di trattamento di 5 giorni (28 giorni) rispetto ai gruppi di trattamento di 10 giorni (13 giorni) e 15 giorni (15 giorni). La percentuale di partecipanti sia con un test antigenico rapido per SARS-CoV-2 positivo sia con la presenza di almeno un sintomo specifico di COVID-19 auto-riferito dal Giorno 15 al Giorno 44 è stata del 33,3% (6 partecipanti su 18), del 6,3% (1 partecipante su 16) e dello 0% (0 partecipanti su 16) rispettivamente nei gruppi di trattamento con nirmatrelvir/ritonavir per 5, 10 e 15 giorni. L'incidenza di rebound virologico dell'RNA osservato nei partecipanti gravemente immunocompromessi è stata del 25% (5 partecipanti su 20), dello 0% (0 partecipanti su 17) e del 5% (1 partecipante su 20) rispettivamente nei gruppi di trattamento con Paxlovid per 5, 10 e 15 giorni.

Popolazione pediatrica

Paxlovid è stato valutato in uno studio di Fase 2/3, in aperto, a braccio singolo (EPIC-PEDS, C4671026) che ha indagato la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e l'efficacia in partecipanti pediatrici sintomatici non ospedalizzati con COVID-19 confermato e che sono a rischio di progressione verso malattia severa. Sono disponibili dati di 75 partecipanti di età compresa tra 6 e meno di 18 anni e con un peso corporeo di almeno 20 kg che hanno ricevuto Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg o 300 mg/100 mg) per via orale ogni 12 ore per 5 giorni. I fattori di rischio più frequentemente segnalati al basale per la progressione verso malattia severa erano obesità (49%) e malattia polmonare cronica (40%).

L'efficacia nei pazienti pediatrici si basa sul confronto (*matching*) dell'esposizione con quella dei pazienti adulti con COVID-19.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

Assorbimento

A seguito della somministrazione orale di nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg dopo una dose singola, la media geometrica di C_{max} e AUC_{inf} di nirmatrelvir allo stato stazionario era rispettivamente di 2,21 µg/mL e 23,01 µg*h/mL. Il tempo mediano per raggiungere la C_{max} (T_{max}) era 3,00 h. La media aritmetica dell'emivita di eliminazione terminale era di 6,1 ore.

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

Effetto del cibo sull'assorbimento orale

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

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

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

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di nirmatrelvir dopo la somministrazione di nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg o 300 mg/100 mg due volte al giorno è stata valutata in 68 partecipanti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni e con un peso corporeo di almeno 20 kg (vedere paragrafo 5.1).

Le analisi farmacocinetiche della popolazione e la simulazione basata su modelli hanno dimostrato che la farmacocinetica di nirmatrelvir/ritonavir nei partecipanti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni con un peso corporeo di almeno 20 kg era simile a quella dei partecipanti adulti dopo aver tenuto conto delle differenze di peso (Tabella 8), con valori di C_{max} , AUC_{tau} e C_{min} superiori rispettivamente di 1,2, 1,4 e 1,7 volte. I regimi di dosaggio pediatrici raccomandati nei partecipanti di età pari o superiore a 6 anni e con un peso corporeo di almeno 20 kg non determinano differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione sistemica rispetto a quelli negli adulti che ricevono nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg due volte al giorno per 5 giorni (vedere paragrafo 4.2).

Tabella 8: Parametri farmacocinetici di nirmatrelvir al Giorno 5 stimati utilizzando la modellazione PK della popolazione dopo la somministrazione dei regimi posologici pediatrici raccomandati di nirmatrelvir/ritonavir^b

Popolazione di pazienti	Dose pediatrica	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) ^a	AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{ora/mL}$) ^{a,c}	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$) ^a
Partecipanti pediatrici di età ≥ 6 anni e peso ≥ 40 kg	300 mg di nirmatrelvir/100 mg di ritonavir due volte al giorno per 5 giorni	4,31 (2,88; 6,40)	36,3 (22,5; 58,3)	1,62 (0,71; 3,48)
Partecipanti pediatrici di età ≥ 6 anni e peso compreso tra ≥ 20 e < 40 kg	150 mg di nirmatrelvir/100 mg di ritonavir due volte al giorno per 5 giorni	4,11 (2,76; 6,15)	34,1 (21,0; 55,3)	1,47 (0,61; 3,19)

Abbreviazioni: C_{max} =concentrazione massima prevista; C_{min} =concentrazione minima prevista (C_{trough}).

a. Dati presentati come media geometrica (10° e 90° percentile).

b. I dati presentati sono stati generati utilizzando una simulazione del modello di analisi farmacocinetica di una popolazione (Fase 1 popolazione adulta + pediatrica) di 10 000 soggetti virtuali in ciascun gruppo.

c. AUC_{tau} =area prevista sotto il profilo concentrazione plasmatica-tempo dal momento 0 a 12 ore per la somministrazione di due dosi giornaliere.

Non vi sono informazioni sufficienti per valutare l'esposizione a Paxlovid nei pazienti pediatrici di peso inferiore a 20 kg.

Età e genere

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

Gruppi razziali o etnici

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

Compromissione renale

Rispetto ai controlli sani senza compromissione renale, la C_{max} e l' AUC di nirmatrelvir nei pazienti adulti con compromissione renale lieve erano superiori rispettivamente del 30% e del 24%, nei pazienti adulti con compromissione renale moderata rispettivamente del 38% e dell'87% e nei pazienti adulti con compromissione renale severa rispettivamente del 48% e del 204%.

Compromissione renale severa, compresi i pazienti che necessitano di emodialisi

La farmacocinetica di nirmatrelvir nei partecipanti adulti con COVID-19 da lieve a moderato e compromissione renale severa ($eGFR < 30$ mL/min) che necessitavano di emodialisi ($n = 12$) o non necessitavano di emodialisi ($n = 2$) è stata valutata in seguito alla somministrazione di

300 mg/100 mg di nirmatrelvir/ritonavir una volta al Giorno 1, seguiti da 150 mg/100 mg di nirmatrelvir/ritonavir una volta al giorno nei Giorni 2-5 per un totale di 5 dosi.

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

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

Sulla base dei risultati della simulazione basata sul modello di analisi farmacocinetica della popolazione, la riduzione della dose nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni e con un peso di almeno 40 kg con compromissione renale deve ricalcare quella raccomandata per gli adulti con lo stesso grado di compromissione renale.

La dose nei pazienti pediatrici di peso inferiore a 40 kg con compromissione renale non è stata determinata.

Compromissione epatica

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

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

Donne in allattamento

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

Studi d'interazione condotti con nirmatrelvir/ritonavir.

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

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

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

della co-somministrazione di nirmatrelvir/ritonavir da 300 mg/100 mg con dosi orali multiple di carbamazepina. I rapporti test-riferimento delle medie geometriche corrette per l' AUC_{tau} e la C_{max} di nirmatrelvir erano rispettivamente del 138,82% e del 118,57% quando nirmatrelvir/ritonavir è stato co-somministrato con dosi multiple di itraconazolo rispetto a nirmatrelvir/ritonavir in monoterapia.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nirmatrelvir

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

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con nirmatrelvir.

Ritonavir

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

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

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

carico dello sviluppo nei conigli (letalità embrionale, riduzione delle dimensioni dei cuccioli e riduzione del peso corporeo fetale) si è verificata a dosi tossiche per la madre.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse rivestite con film di nirmatrelvir

Nucleo della compressa

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

Film di rivestimento

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

Compresse rivestite con film di ritonavir

Nucleo della compressa

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

Film di rivestimento

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio OPA/Al/PVC.

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

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

Confezione da 5 blister, ciascuno contenente 2 compresse di nirmatrelvir e 2 compresse di ritonavir per la dose mattutina e serale (totale di 20 compresse).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/22/1625/001
EU/1/22/1625/002
EU/1/22/1625/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PAXLOVID 150 mg + 100 mg compresse rivestite con film
nirmatrelvir + ritonavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film rosa contiene 150 mg di nirmatrelvir
Ogni compressa rivestita con film bianca contiene 100 mg di ritonavir

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film (20 compresse di nirmatrelvir + 10 compresse di ritonavir)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Scansionare il codice QR per informazioni sul medicinale nella lingua nazionale.
URL: www.covid19oralrx.com/en

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1625/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

paxlovid

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

PAXLOVID

compressa di nirmatrelvir da 150 mg

compressa di ritonavir da 100 mg

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PAXLOVID 150 mg + 100 mg compresse rivestite con film
nirmatrelvir + ritonavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film rosa contiene 150 mg di nirmatrelvir
Ogni compressa rivestita con film bianca contiene 100 mg di ritonavir

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

11 compresse rivestite con film (6 compresse di nirmatrelvir + 5 compresse di ritonavir)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Scansionare il codice QR per informazioni sul medicinale nella lingua nazionale.
URL: www.covid19oralrx.com/en

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1625/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

paxlovid

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PAXLOVID

compressa di nirmatrelvir da 150 mg

compressa di ritonavir da 100 mg compresse

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Giorno 1

La sua dose del primo giorno. Prenda queste 3 compresse insieme.

Giorni 2-5

Prenda queste 2 compresse insieme.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PAXLOVID 150 mg + 100 mg compresse rivestite con film
nirmatrelvir + ritonavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film di colore rosa contiene 150 mg di nirmatrelvir
Ogni compressa rivestita con film di colore bianco contiene 100 mg di ritonavir

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

20 compresse rivestite con film (10 compresse di nirmatrelvir + 10 compresse di ritonavir)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Scansionare il codice QR per informazioni sul medicinale nella lingua nazionale.
URL: <https://www.covid19oralrx.com/en>

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1625/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

paxlovid

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PAXLOVID
nirmatrelvir 150 mg compressa
ritonavir 100 mg compressa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Paxlovid 150 mg + 100 mg compresse rivestite con film nirmatrelvir + ritonavir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Paxlovid e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Paxlovid
3. Come prendere Paxlovid
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Paxlovid
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Paxlovid e a cosa serve

Paxlovid contiene due principi attivi, nirmatrelvir e ritonavir, in due compresse diverse. Paxlovid è un medicinale antivirale utilizzato per il trattamento degli adulti, dei bambini e degli adolescenti di età compresa tra 6 e meno di 18 anni e con un peso corporeo pari o superiore a 20 kg, con COVID-19 che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a rischio di progredire alla forma grave della malattia.

COVID-19 è una malattia causata da un virus chiamato coronavirus. Questo medicinale interrompe la moltiplicazione del virus nelle cellule umane e quindi impedisce al virus di moltiplicarsi nell'organismo. Questo aiuta l'organismo a sconfiggere l'infezione virale e può prevenire la progressione alla malattia severa.

Si rivolga al medico se non si sente meglio o se si sente peggio dopo 5 giorni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Paxlovid

Non prenda Paxlovid

- se è allergico a nirmatrelvir, ritonavir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali. Prendere Paxlovid con questi medicinali potrebbe provocare effetti indesiderati gravi o che possono provocare la morte o influire sull'efficacia di Paxlovid:
 - alfuzosina (usata per trattare i sintomi dell'ingrossamento della prostata)
 - ranolazina (usata per il trattamento del dolore toracico cronico [angina])
 - dronedarone, propafenone, chinidina (usati per il trattamento delle disfunzioni cardiache e per correggere i battiti cardiaci irregolari)

- rifampicina, rifapentina (usati per il trattamento delle infezioni batteriche)
- apalutamide, enzalutamide, neratinib, venetoclax (usati per il trattamento del tumore)
- carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, primidone (usati per prevenire e controllare gli attacchi convulsivi)
- colchicina (usata per il trattamento della gotta)
- terfenadina (usata per il trattamento di allergie)
- cariprazina e lurasidone (usato per il trattamento della schizofrenia)
- pimozone, quetiapina (usati per il trattamento della schizofrenia, del disturbo bipolare, della depressione grave e di pensieri o emozioni anomali)
- silodosina (usata per il trattamento dell'ingrossamento della ghiandola prostatica)
- eplerenone e ivabradina (usati per il trattamento di problemi a carico di cuore e/o vasi sanguigni)
- diidroergotamina ed ergotamina (usate per il trattamento dell'emicrania)
- ergonovina e metilergonovina (usate per fermare il sanguinamento eccessivo che potrebbe verificarsi a seguito del parto o di un aborto)
- cisapride (usata per alleviare alcuni problemi di stomaco)
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (un preparato erboristico usato per il trattamento di depressione e ansia)
- voclosporina (usata per il trattamento di disturbi immunitari)
- lovastatina, simvastatina, lomitapide (usati per abbassare il colesterolo nel sangue)
- eletriptan (usato per il trattamento dell'emicrania)
- lumacaftor/ivacaftor (usato per la fibrosi cistica)
- finerenone (usato per il trattamento della malattia renale cronica associata al diabete di tipo 2)
- naloxegol (usato per il trattamento della stitichezza indotta da oppioidi)
- avanafil, vardenafil (usati per il trattamento della disfunzione erettile [nota anche come impotenza])
- sildenafil, tadalafil (usato per il trattamento della disfunzione erettile [impotenza] o dell'ipertensione arteriosa polmonare [pressione alta nell'arteria polmonare])
- clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam assunto per via orale (usati per alleviare l'ansia e/o i disturbi del sonno)
- tolvaptan usato per il trattamento dell'iponatremia (bassi livelli di sodio nel sangue)

Avvertenze e precauzioni

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche, incluse reazioni allergiche gravi (note come “anafilassi”) e reazioni cutanee gravi (note come “necrolisi epidermica tossica” e “sindrome di Stevens-Johnson”) possono verificarsi nelle persone che assumono questo medicinale, anche dopo una sola dose. Interrompa l'assunzione di questo medicinale e chiami immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi di reazione allergica:

- difficoltà nella deglutizione o nella respirazione
- gonfiore della lingua, della bocca e del viso
- senso di costrizione alla gola
- raucedine
- prurito
- eruzione cutanea
- cute arrossata e dolorante
- vescicole e desquamazione della cute
- vescicole o ulcere nella bocca o sulle labbra

Malattia del fegato

Informi il medico se ha o ha avuto una malattia del fegato. I pazienti trattati con ritonavir hanno manifestato anomalie degli enzimi epatici, epatite e ittero.

Malattia del rene

Informi il medico se ha o ha avuto una malattia del rene.

Pressione del sangue elevata

Informi il medico se soffre di pressione del sangue elevata. Il medico potrebbe doverle misurare la pressione del sangue prima dell'assunzione di questo medicinale e durante l'assunzione del farmaco. Sono stati segnalati casi di pressione del sangue elevata nelle persone in trattamento con questo medicinale, in particolare nelle persone anziane.

Rischio di sviluppo di resistenza dell'HIV-1

Se ha una infezione da HIV non trattata o non controllata, Paxlovid può causare il mancato effetto terapeutico di alcuni medicinali contro l'HIV anche in futuro.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini di età inferiore a 6 anni o a bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e meno di 18 anni e con un peso inferiore a 20 kg, perché questo medicinale non è stato studiato in questo gruppo.

Altri medicinali e Paxlovid

Ci sono altri medicinali che sarebbe meglio non assumere insieme a Paxlovid. Informi il medico/i medici o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale:

- medicinali usati per il trattamento del tumore, quali afatinib, abemaciclib, ceritinib, dasatinib, encorafenib, fostamatinib, ibrutinib, ivosidenib, nilotinib, vinblastina e vincristina
- medicinali usati per fluidificare il sangue (anticoagulanti), quali warfarin, rivaroxaban, dabigatran e apixaban
- medicinali usati per il trattamento di attacchi convulsivi, quali divalproex, lamotrigina e clonazepam
- medicinali usati per smettere di fumare, come il bupropione
- medicinali usati per il trattamento di allergie, quali fexofenadina e loratadina
- medicinali usati per il trattamento di infezioni fungine (antimicotici), quali itraconazolo e voriconazolo
- medicinali usati per il trattamento di infezioni parassitarie, come albendazolo
- medicinali usati per il trattamento della sindrome di Cushing – quando il corpo produce un eccesso di cortisolo – quali ketoconazolo in compresse
- medicinali usati per il trattamento dell'infezione da HIV, quali efavirenz, maraviroc, raltegravir, zidovudina e bictegravir/emtricitabina/tenofovir
- medicinali usati per il trattamento delle infezioni (ad es. antibiotici e antimicobatterici), quali atovaquone, claritromicina, eritromicina, acido fusidico (assunto per via orale o somministrato per via endovenosa), bedaquilina, rifabutina, delamanid e sulfametossazolo/trimetoprim
- medicinali usati per il trattamento della schizofrenia e di pensieri o emozioni anomali, come la clozapina
- medicinali usati per il trattamento di disturbi mentali o dell'umore, quali aloperidolo, risperidone e tioridazina
- medicinali usati per il trattamento della pressione alta nei vasi sanguigni che irrorano i polmoni, quali bosentan e riociguat
- medicinali usati per il trattamento della pressione alta (ipertensione), quali amlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina e verapamil
- medicinali usati per il trattamento di problemi a carico di cuore e/o vasi sanguigni, come aliskiren, ticagrelor, cilostazolo e clopidogrel
- medicinali usati per la cura delle disfunzioni cardiache e la correzione dell'aritmia, come digossina, amiodarone, flecainide e disopiramide
- medicinali per il trattamento della fibrosi cistica, come ivacaftor, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor e tezacaftor/ivacaftor
- medicinali usati per il trattamento del diabete come saxagliptin
- medicinali usati per il trattamento dell'epatite C, come glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

- medicinali usati per abbassare il colesterolo nel sangue, quali atorvastatina, fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina
- medicinali usati per il trattamento dell'emicrania, come rimegepant
- medicinali usati per il trattamento dell'incontinenza urinaria, come darifenacina e solifenacina
- medicinali usati per il trattamento di problemi di salute mentale, come aripiprazolo e brexpiprazolo
- medicinali usati per sopprimere il sistema immunitario, quali ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus
- medicinali usati per il trattamento di disturbi autoimmuni tra cui l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica o la colite ulcerosa, come tofacitinib e upadacitinib
- medicinali usati per il trattamento del dolore acuto, quali morfina, fentanil, ossicodone, metadone, buprenorfina, altri medicinali simili alla morfina, petidina e piroxicam
- medicinali usati come sedativi, ipnotici e sonniferi, quali alprazolam, buspirone e zolpidem
- medicinali usati per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione o di un disturbo del sonno chiamato narcolessia, come anfetamine
- steroidi tra cui i corticosteroidi usati per il trattamento dell'infiammazione, quali budesonide, desametasone, fluticasone, prednisolone, e triamcinolone
- medicinali usati per il trattamento dell'asma e altri problemi polmonari come la broncopneumopatia cronica ostruttiva [BPCO], quali salmeterolo e teofillina
- medicinali usati per il trattamento della depressione, quali amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina e sertralina
- medicinali usati come terapia sostitutiva per la tiroide, come la levotiroxina
- medicinali usati per il trattamento dell'ingrossamento della prostata, come tamsulosina
- uno qualsiasi dei seguenti altri medicinali specifici:
 - contraccettivo orale o cerotto contenente etinilestradiolo impiegato per prevenire una gravidanza
 - midazolam somministrato per iniezione (usato per la sedazione [uno stato di estrema rilassatezza in cui si rimane vigili, ma ci si sente calmi o si avverte sonnolenza, durante un esame o una procedura medica] o per l'anestesia)

Molti farmaci interagiscono con Paxlovid. **Faccia un elenco dei medicinali che prende e lo mostri al medico/ai medici e al farmacista.** Non inizi ad assumere un nuovo medicinale senza informare il medico/i medici. Il medico/I medici le dirà/diranno se è sicuro prendere Paxlovid con altri medicinali.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non ci sono informazioni sufficienti per affermare con certezza che l'uso di Paxlovid in gravidanza sia sicuro. Se è incinta, non è raccomandato usare questo medicinale a meno che le sue condizioni cliniche non richiedano questo trattamento. Si raccomanda di astenersi dall'attività sessuale o di utilizzare metodi contraccettivi durante l'uso di questo medicinale e, per precauzione, per 7 giorni dopo il completamento del trattamento. Se assume contraccettivi ormonali, poiché questo medicinale potrebbe ridurre l'efficacia di questi medicinali, si raccomanda di utilizzare un profilattico o un altro metodo contraccettivo non ormonale. Il medico la potrà consigliare sulla durata di questa modifica al metodo contraccettivo da lei usato.

Una piccola quantità di Paxlovid passa nel latte materno. Non deve allattare con latte materno durante il trattamento con questo medicinale e per 48 ore dopo il completamento del trattamento per precauzione.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Paxlovid contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Paxlovid contiene sodio

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

3. Come prendere Paxlovid

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Paxlovid consiste di 2 medicinali: nirmatrelvir e ritonavir.

Un ciclo di trattamento dura 5 giorni.

Deglutisca le compresse intere. Non mastichi, non rompa e non frantumi le compresse. Questo medicinale può essere assunto con o senza cibo.

Dose raccomandata

Adulti

La dose raccomandata è di **2** compresse di nirmatrelvir di colore rosa con **1** compressa di ritonavir di colore bianco per bocca ogni 12 ore (al mattino e alla sera).

Bambini e adolescenti da 6 anni a meno di 18 anni

- Peso compreso tra 20 kg e meno di 40 kg:

La dose raccomandata è di **1** compressa di nirmatrelvir di colore rosa con **1** compressa di ritonavir di colore bianco per bocca ogni 12 ore (al mattino e alla sera).

- Peso da 40 kg in su:

La dose raccomandata è di **2** compresse di nirmatrelvir di colore rosa con **1** compressa di ritonavir di colore bianco per bocca ogni 12 ore (al mattino e alla sera).

Se lei o suo/a figlio/a soffre di una malattia renale, la dose di Paxlovid deve essere ridotta. Si rivolga al medico per stabilire la dose appropriata di PAXLOVID.

Malattia renale severa

Se ha una malattia renale SEVERA, la dose raccomandata è di **2** compresse di nirmatrelvir di colore rosa con **1** compressa di ritonavir di colore bianco per bocca una volta **il Giorno 1**, e poi **1** compressa di nirmatrelvir di colore rosa con **1** compressa di ritonavir di colore bianco una volta al giorno **nei Giorni da 2 a 5**.

Se prende più Paxlovid di quanto deve

Se prende una dose eccessiva di questo medicinale, si rivolga al medico o si rechi immediatamente al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Se dimentica di prendere Paxlovid

Se dimentica di prendere una dose di questo medicinale entro 8 ore dall'orario in cui la prende abitualmente, la assuma non appena se ne ricorda. Se dimentica di prendere una dose di Paxlovid oltre 8 ore, non prenda la dose dimenticata e prenda la dose successiva all'orario abituale. Non prenda due dosi insieme.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Paxlovid

Anche se si sente meglio, non smetta di prendere questo medicinale senza consultare prima il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- diarrea
- vomito
- nausea
- alterazione del gusto (come gusto metallico, amaro)
- mal di testa

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- reazioni allergiche
- pressione del sangue elevata
- dolore addominale
- dolore muscolare
- eruzione cutanea (segnalata anche come parte di una reazione allergica)

Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- grave reazione allergica nota come “anafilassi” (come gonfiore della lingua, della bocca e del viso, difficoltà nella deglutizione o nella respirazione, senso di costrizione alla gola o raucedine)
- reazioni cutanee gravi note come “necrolisi epidermica tossica” e “sindrome di Stevens-Johnson” (come pelle arrossata e dolorante, vescicole e desquamazione della pelle, vescicole o ulcere nella bocca o sulle labbra)
- malessere
- prurito (segnalato anche come parte di una reazione allergica)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Paxlovid

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sul blister dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Paxlovid

- I principi attivi di questo medicinale sono nirmatrelvir e ritonavir.
 - Ogni compressa rivestita con film rosa di nirmatrelvir contiene 150 mg di nirmatrelvir.
 - Ogni compressa rivestita con film bianca di ritonavir contiene 100 mg di ritonavir.
- Gli altri componenti della compressa di nirmatrelvir sono cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2, “Paxlovid contiene lattosio”), croscarmellosa sodica, biossido di silicio colloidale e sodio stearil fumarato (vedere paragrafo 2, “Paxlovid contiene sodio”). Il film di rivestimento contiene idrossipropilmetilcellulosa, biossido di titanio, macrogol/polietilenglicole e ossido di ferro rosso.
- Gli altri componenti della compressa di ritonavir sono copovidone, sorbitan laurato, silice colloidale anidra, idrogenofosfato di calcio, sodio stearil fumarato. Il film di rivestimento contiene ipromellosa, biossido di titanio, macrogol/polietilenglicole, idrossipropilcellulosa, talco, silice colloidale anidra e polisorbato 80.

Descrizione dell’aspetto di Paxlovid e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film da 150 mg di nirmatrelvir sono rosa, di forma ovale e con impresso “PFE” su un lato e “3CL” sull’altro.

Le compresse rivestite con film da 100 mg di ritonavir sono da bianco a biancastro, a forma di capsula e con impresso “H” su un lato e “R9” sull’altro.

Le compresse rivestite con film di Paxlovid sono disponibili in 5 blister, ognuno per una dose giornaliera, per un totale di 30 compresse o 20 compresse confezionate in una scatola.

Nella confezione da 30 compresse, ogni blister giornaliero contiene 4 compresse di nirmatrelvir (150 mg ciascuna) e 2 compresse di ritonavir (100 mg ciascuna) e indica quali compresse devono essere assunte al mattino e quali alla sera (simbolo del sole e della luna).

Nella confezione da 20 compresse, ogni blister giornaliero contiene 2 compresse di nirmatrelvir (150 mg ciascuna) e 2 compresse di ritonavir (100 mg ciascuna) e indica quali compresse devono essere assunte al mattino e quali alla sera (simboli del sole e della luna).

Le compresse di Paxlovid rivestite con film sono inoltre disponibili in blister da 5 giorni, per un totale di 11 compresse confezionate in una scatola. Il blister da 5 giorni contiene 6 compresse di nirmatrelvir (150 mg ciascuna) e 5 compresse di ritonavir (100 mg ciascuna) e indica quali compresse devono essere assunte una volta al giorno per 5 giorni.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785800

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

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per consultare il foglio illustrativo in diverse lingue.



URL: www.covid19oralrx.com/en

Altre fonti d'informazioni

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

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI RELATIVE ALLA RICHIESTA DI PROTEZIONE DELLA PROPRIETÀ COMMERCIALE CON VALIDITÀ ANNUALE PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **protezione della proprietà commerciale della durata di un anno**

Tenendo conto delle disposizioni contenute nell'articolo 14(11) del Regolamento 726/2004/CE, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ha esaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e ritiene che la nuova indicazione terapeutica apporti un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie attualmente esistenti, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).