

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ 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).

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio raccomandato è 300 mg di nirmatrelvir (due compresse da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg), assunti insieme per via orale ogni 12 ore per 5 giorni. Paxlovid deve essere somministrato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Si raccomanda il completamento dell'intero ciclo di trattamento di 5 giorni anche se il paziente richiede il ricovero in ospedale per progressione a COVID-19 di grado severo o critico dopo l'inizio del trattamento con Paxlovid.

Se il paziente dimentica una dose di Paxlovid 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 (eGFR da ≥ 60 a < 90 mL/min). Nei pazienti con compromissione renale moderata (eGFR da ≥ 30 a < 60 mL/min), la dose di Paxlovid deve essere ridotta a nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg ogni 12 ore per 5 giorni per evitare la sovraesposizione (questo aggiustamento della dose non è stato clinicamente testato). Paxlovid non deve essere usato nei pazienti con compromissione renale severa [eGFR < 30 mL/min, inclusi i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD – *End Stage Renal Disease*) in emodialisi] (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

Avvertenza speciale per i pazienti con compromissione renale moderata

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

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Paxlovid 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 (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Terapia concomitante con regimi terapeutici contenenti ritonavir o cobicistat

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Per uso orale.

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

Paxlovid può essere assunto con il cibo o lontano dai pasti. 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 elevate sono associate a reazioni gravi e/o potenzialmente fatali.

- Antagonista dei recettori alfa₁-adrenergici: alfuzosina
- Antianginosi: ranolazina
- Antiaritmici: amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone, chinidina
- Antibiotici: acido fusidico
- Farmaci antitumorali: neratinib, venetoclax
- Antigottosi: colchicina
- Antistaminici: terfenadina
- Antipsicotici/neurolettici: clozapina, 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:
 - Inibitori della HMG Co-A reduttasi: lovastatina, simvastatina
 - Inibitore della proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi (MTTP): lomitapide
- Antiemetici: eletriptan
- 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
- Farmaci antitumorali: apalutamide
- Anticonvulsivanti: carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina
- 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 CYP3A4 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, il loro dosaggio viene ridotto 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).

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, in grado di causare 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 1 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 e altre reazioni da ipersensibilità con Paxlovid (vedere paragrafo 4.8). Casi di Necrolisi Epidermica Tossica e sindrome di Stevens-Johnson sono stati segnalati con ritonavir, un componente di Paxlovid (fare riferimento al riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Norvir). Se si verificano segni e sintomi di una reazione da ipersensibilità clinicamente significativa o di anafilassi, interrompere immediatamente Paxlovid e iniziare l'assunzione di farmaci e/o una terapia di supporto appropriati.

Compromissione renale severa

Non sono disponibili dati clinici in pazienti con compromissione renale severa (compresi pazienti con ESRD). In base ai dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2), l'uso di Paxlovid in pazienti con compromissione renale severa può portare a sovraesposizione con potenziale tossicità. Nessuna raccomandazione sulla modifica della dose può essere formulata a questo punto, finché sono ancora in corso le apposite analisi. Pertanto, Paxlovid non deve essere usato nei pazienti con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min, compresi i pazienti con ESRD in emodialisi).

Compromissione epatica severa

Non ci sono dati di farmacocinetica e clinici in pazienti con compromissione epatica severa. Pertanto, Paxlovid 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 Paxlovid a pazienti con preesistenti malattie epatiche, anomalie degli enzimi epatici o epatite.

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

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.

Le compresse di nirmatrelvir e ritonavir contengono ciascuna meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, 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 1). La co-somministrazione di altri substrati del CYP3A4 che possono determinare interazioni potenzialmente significative (vedere Tabella 1) 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, 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, MATE1, OCT1 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 1 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 1: 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).
Derivati dell'anfetamina	↑Anfetamina	Ritonavir somministrato come agente antiretrovirale è probabile che inibisca il CYP2D6 e di conseguenza si prevede che aumenti la concentrazione di anfetamina e dei suoi derivati. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti avversi quando questi medicinali sono co-somministrati con Paxlovid.
Analgesici	<p>↑Buprenorfina (57%, 77%),</p> <p>↑Fentanil</p> <p>↓Metadone (36%, 38%)</p> <p>↓Morfina</p>	<p>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.</p> <p>Ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico inibisce il CYP3A4 e di conseguenza si prevede che aumenti le concentrazioni plasmatiche di fentanil. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi (compresa la depressione respiratoria) quando fentanil è somministrato in concomitanza con ritonavir.</p> <p>Può essere necessario aumentare la dose di metadone quando somministrato in concomitanza a ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico a causa dell'induzione della glucuronidazione. La modifica della dose deve essere considerata in base alla risposta clinica del paziente alla terapia con metadone.</p> <p>I livelli di morfina possono essere ridotti a causa dell'induzione della glucuronidazione da parte di ritonavir co-</p>

Tabella 1: 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>↑Petidina,</p> <p>↓Piroxicam</p>	<p>somministrato come potenziatore farmacocinetico.</p> <p>La co-somministrazione potrebbe comportare un aumento o un prolungamento degli effetti degli oppioidi. Se è necessario l'uso concomitante, considerare la riduzione del dosaggio di petidina. Monitorare in caso di depressione respiratoria e sedazione.</p> <p>Diminuzione dell'esposizione a piroxicam a causa dell'induzione del CYP2C9 dovuta a Paxlovid.</p>
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	<p>↑Amiodarone, ↑Dronedarone, ↑Flecainide, ↑Propafenone, ↑Chinidina</p> <p>↑Digossina</p>	<p>È probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone e chinidina ed è pertanto controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>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.</p>
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 del dosaggio. Monitorare le reazioni avverse correlate ad abemaciclib.

Tabella 1: 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>↑Afatinib</p> <p>↑Apalutamide</p> <p>↑Ceritinib</p> <p>↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastina, ↑Vincristina,</p> <p>↑Encorafenib</p>	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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 del dosaggio. Monitorare le reazioni avverse correlate a ceritinib.</p> <p>Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con ritonavir con conseguente potenziale aumento dell'incidenza di eventi avversi.</p> <p>Le concentrazioni sieriche di encorafenib 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. La co-somministrazione di encorafenib e ritonavir deve essere evitata. Se si ritiene che il beneficio superi il rischio e si deve</p>

Tabella 1: 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>↑Fostamatinib</p> <p>↑Ibrutinib</p> <p>↑Neratinib</p> <p>↑Venetoclax</p>	<p>usare ritonavir, i pazienti devono essere attentamente monitorati per la sicurezza.</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> <p>Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir. L'uso concomitante di neratinib con Paxlovid è controindicato a causa di potenziali reazioni gravi e/o potenzialmente fatali, inclusa l'epatotossicità (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir, con conseguente aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale alla dose iniziale e durante la fase di aumento ed è pertanto controindicato (vedere paragrafo 4.3 e fare riferimento al RCP di venetoclax). Per i pazienti che hanno completato la fase di aumento e stanno assumendo una dose giornaliera costante di venetoclax, ridurre la dose di venetoclax di almeno il 75% se utilizzato con potenti inibitori del CYP3A (fare riferimento al RCP di venetoclax per le istruzioni sul dosaggio).</p>

Tabella 1: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C _{max})	Osservazioni cliniche
Anticoagulanti	<p>↑Dabigatran (94%, 133%)*</p> <p>↑Rivaroxaban (153%, 53%)</p> <p>Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9%, 9%), ↓↔R-Warfarin (33%)</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. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alle informazioni del prodotto a base di dabigatran.</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 raccomandato nei pazienti che ricevono rivaroxaban.</p> <p>L'induzione del CYP1A2 e CYP2C9 porta a livelli ridotti di R-warfarin mentre si osserva un piccolo effetto farmacocinetico su S-warfarin quando co-somministrato con ritonavir. Livelli ridotti di R-warfarin possono portare a una riduzione dell'effetto anticoagulante, pertanto si raccomanda di monitorare i parametri della coagulazione quando warfarin è co-somministrato con ritonavir.</p>
Anticonvulsivanti	<p>Carbamazepina*, Fenobarbitale, Fenitoina</p> <p>↓Divalproex, Lamotrigina, Fenitoina</p>	<p>Carbamazepina riduce AUC e C_{max} di nirmatrelvir rispettivamente del 55% e del 43%. Fenobarbitale e fenitoina 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 e fenitoina con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>Ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico induce l'ossidazione da parte del CYP2C9 e la glucuronidazione e, di conseguenza, si prevede che riduca le concentrazioni plasmatiche degli anticonvulsivanti. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici o degli effetti terapeutici quando questi medicinali vengono somministrati in</p>

Tabella 1: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C _{max})	Osservazioni cliniche
		concomitanza con ritonavir. Fenitoina può ridurre i livelli sierici di 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 riduzione della dose di ketoconazolo quando co-somministrato con ritonavir.
Antidepressivi	↑Amitriptilina, Fluoxetina, Imipramina, Nortriptilina, Paroxetina, Sertralina	È probabile che ritonavir somministrato 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 (vedere paragrafo 4.4).
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.
Antistaminici	↑Fexofenadina ↑Loratadina	Ritonavir può modificare l'efflusso di fexofenadina mediato dalla P-gp quando somministrato come potenziatore farmacocinetico, determinando un aumento delle concentrazioni di fexofenadina. 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

Tabella 1: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C _{max})	Osservazioni cliniche
	↑Terfenadina	<p>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>↑Efavirenz (21%)</p> <p>↑Maraviroc (161%, 28%)</p> <p>↓Raltegravir (16%, 1%)</p> <p>↓Zidovudina (25%, ND)</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).</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>
Antiinfettivi	<p>↓Atovaquone</p> <p>↑Bedaquilina</p>	<p>Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico, induce glucuronidazione e di conseguenza si prevede che riduca le concentrazioni plasmatiche di atovaquone. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici o degli effetti terapeutici quando atovaquone è co-somministrato con ritonavir.</p> <p>Non sono disponibili studi di interazione solo con ritonavir. A causa del rischio di eventi avversi correlati a bedaquilina, la co-somministrazione deve essere evitata. Se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina e ritonavir deve essere effettuata con cautela.</p>

Tabella 1: 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>↑Claritromicina (77%, 31%), ↓Metabolita 14-OH della claritromicina (100%, 99%)</p> <p>Delamanid</p> <p>↑Eritromicina, ↑Itraconazolo*</p>	<p>Si raccomanda un monitoraggio più frequente dell'elettrocardiogramma e delle transaminasi (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di bedaquilina).</p> <p>A causa dell'ampia finestra terapeutica di claritromicina, non dovrebbe essere necessaria una riduzione della dose nei pazienti con funzione renale normale. Dosi di claritromicina superiori a 1 g al giorno non devono essere somministrate in concomitanza con ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico. Per i pazienti con compromissione renale, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di claritromicina: per i pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 mL/min la dose deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafo 4.2 per i pazienti con compromissione renale severa).</p> <p>Non sono disponibili studi di interazione solo con ritonavir. In uno studio di interazione farmacologica su volontari sani di delamanid 100 mg due volte al giorno e lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno per 14 giorni, l'esposizione al metabolita DM-6705 di delamanid è aumentata del 30%. A causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QTc associato a DM-6705, se si ritiene necessaria la co-somministrazione di delamanid con ritonavir, si raccomanda un monitoraggio ECG molto frequente durante l'intero periodo di trattamento con Paxlovid (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di delamanid).</p> <p>Itraconazolo aumenta AUC e C_{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</p>

Tabella 1: 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>↑Acido fusidico</p> <p>↑Rifabutina (4 volte, 2,5 volte), ↑Metabolita 25-O-desacetil della rifabutina (38 volte, 16 volte)</p> <p>Rifampicina</p> <p>Sulfametossazolo/trimetoprim</p> <p>↓Voriconazolo (39%, 24%)</p>	<p>eritromicina o itraconazolo sono co-somministrati con ritonavir.</p> <p>È probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche sia di acido fusidico sia di ritonavir ed è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>A causa del forte aumento dell'AUC di rifabutina, la riduzione della dose di rifabutina a 150 mg 3 volte alla settimana può essere indicata quando co-somministrata con ritonavir come potenziatore farmacocinetico.</p> <p>Rifampicina è un potente induttore del CYP3A4 e ciò può portare a una ridotta esposizione a nirmatrelvir/ritonavir e a una potenziale perdita della risposta virologica. L'uso concomitante di rifampicina con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>Non dovrebbe essere necessaria una modifica della dose di sulfametossazolo/trimetoprim durante la terapia concomitante con ritonavir.</p> <p>La co-somministrazione di voriconazolo e ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico deve essere evitata, a meno che una valutazione del rapporto beneficio/rischio per il paziente giustifichi l'uso di voriconazolo.</p>
Antipsicotici	<p>↑Clozapina, ↑Pimozide</p> <p>↑Aloperidolo, ↑Risiperidone,</p>	<p>È probabile che la co-somministrazione di ritonavir determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di clozapina o pimozide ed è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>È probabile che ritonavir inibisca il CYP2D6 e si prevede quindi che aumenti</p>

Tabella 1: 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>↑Tioridazina</p> <p>↑Lurasidone</p> <p>↑Quetiapina</p>	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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).</p>
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. Pertanto, l'uso concomitante non è raccomandato.
Calcioantagonisti	<p>↑Amlodipina, ↑Diltiazem, ↑Nifedipina</p> <p>↑Lercanidipina</p>	<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. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando amlodipina, diltiazem o nifedipina vengono somministrati in concomitanza con ritonavir.</p> <p>La co-somministrazione di lercanidipina e Paxlovid deve essere evitata.</p>
Agenti cardiovascolari	<p>↑Eplerenone</p> <p>↑Ivabradina</p>	<p>La co-somministrazione con eplerenone è controindicata a causa della potenziale iperkaliemia (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>La co-somministrazione con ivabradina è controindicata a causa del rischio di bradicardia o disturbi della conduzione (vedere paragrafo 4.3).</p>

Tabella 1: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C _{max})	Osservazioni cliniche
Antagonisti dell'endotelina	<p>↑Bosentan</p> <p>↑Riociguat</p>	<p>La co-somministrazione di bosentan e ritonavir può aumentare le concentrazioni massime di bosentan allo stato stazionario (C_{max}) e l'AUC.</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	<p>↑Diidroergotamina,</p> <p>↑Ergonovina,</p> <p>↑Ergotamina,</p> <p>↑Metilergonovina</p>	<p>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).</p>
Agente per la motilità gastrointestinale	<p>↑Cisapride</p>	<p>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).</p>
Prodotti erboristici	<p>Erba di San Giovanni</p>	<p>Preparati a base di erbe contenenti erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>) per via del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche ed effetti clinici ridotti di nirmatrelvir e ritonavir; pertanto, l'uso concomitante con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p>
Inibitori della HMG Co-A reduttasi	<p>↑Atorvastatina,</p> <p>Fluvastatina,</p> <p>Lovastatina,</p> <p>Pravastatina,</p> <p>Rosuvastatina,</p> <p>Simvastatina</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 somministrato 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). Atorvastatina è meno dipendente dal CYP3A per il metabolismo. Sebbene l'eliminazione di rosuvastatina non dipenda dal CYP3A, è stato riportato un aumento dell'esposizione a rosuvastatina con la co-somministrazione di ritonavir. Il meccanismo di questa</p>

Tabella 1: 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>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. Il metabolismo di pravastatina e fluvastatina non dipende dal CYP3A e non sono previste interazioni con ritonavir. Se è indicato il trattamento con un inibitore della HMG-CoA reduttasi, si raccomanda pravastatina o fluvastatina.</p>
Contraccettivi ormonali	↓Etinilestradiolo (40%, 32%)	<p>A causa delle riduzioni delle concentrazioni di etinilestradiolo con l'uso concomitante di ritonavir somministrato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico, devono essere presi in considerazione metodi contraccettivi di barriera o non ormonali. È probabile che ritonavir modifichi il profilo di sanguinamento dell'utero e riduca l'efficacia dei contraccettivi contenenti estradiolo.</p>
Immunosoppressori	↑Voclosporina	<p>La co-somministrazione è controindicata a causa della potenziale nefrotossicità acuta e/o cronica (vedere paragrafo 4.3).</p>
Immunosoppressori	↑Ciclosporina, ↑Everolimus, ↑Sirolimus, ↑Tacrolimus	<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 dell'immunosoppressore nel sangue, per ridurre la dose dell'immunosoppressore in modo da evitare una sovraesposizione con conseguente aumento delle reazioni avverse gravi dell'immunosoppressore. È importante che il monitoraggio attento e regolare sia effettuato non solo durante la co-somministrazione con Paxlovid ma sia continuato anche dopo il trattamento con Paxlovid. Come generalmente raccomandato per la gestione delle interazioni farmacologiche, è necessario un approccio multidisciplinare per gestire la</p>

Tabella 1: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C _{max})	Osservazioni cliniche
		complessità di questa co-somministrazione.
Antiemetici	↑Eletriptan	La co-somministrazione di eletriptan entro almeno 72 ore dall'assunzione di Paxlovid è controindicata a causa delle potenziali gravi reazioni avverse, inclusi eventi cardiovascolari e cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.3).
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).
Inibitori della fosfodiesterasi (PDE5)	↑Avanafil (13 volte, 2,4 volte) ↑Sildenafil (11 volte, 4 volte) ↑Tadalafil (124%, ↔) ↑Vardenafil (49 volte, 13 volte)	L'uso concomitante di avanafil, sildenafil, tadalafil e vardenafil con Paxlovid è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Sedativi/ipnotici	↑Alprazolam (2,5 volte, ↔) ↑Buspirone ↑Clorazepato, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam, ↑Midazolam orale (1330%, 268%)* e midazolam parenterale	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 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 avversi quando buspirone viene somministrato in concomitanza con ritonavir. 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). Midazolam è ampiamente metabolizzato dal CYP3A4. La co-somministrazione con

Tabella 1: 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>↑Triazolam (> 20 volte, 87%)</p>	<p>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 del dosaggio 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	<p>↑Zolpidem (28%, 22%)</p>	<p>Zolpidem e ritonavir possono essere co-somministrati con un attento monitoraggio degli effetti sedativi eccessivi.</p>
Cessazione dell'abitudine al fumo	<p>↓Bupropione (22%, 21%)</p>	<p>Bupropione è metabolizzato principalmente dal CYP2B6. Si prevede che la co-somministrazione di bupropione con dosi ripetute di ritonavir riduca i livelli di bupropione. Si pensa che questi effetti rappresentino l'induzione del metabolismo del bupropione. Tuttavia, poiché è stato dimostrato che ritonavir inibisce anche il CYP2B6 <i>in vitro</i>, la dose raccomandata di bupropione non deve essere superata. A differenza della somministrazione a lungo termine di ritonavir, non vi è stata alcuna interazione significativa con bupropione dopo la somministrazione a breve termine</p>

Tabella 1: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C _{max})	Osservazioni cliniche
		di basse dosi di ritonavir (200 mg due volte al giorno per 2 giorni), suggerendo che le riduzioni delle concentrazioni di bupropione possono manifestarsi diversi giorni dopo l'inizio della co-somministrazione di ritonavir.
Steroidi	<p>Budesonide, Fluticasone propionato per via inalatoria, iniettabile o intranasale, Triamcinolone</p> <p>↑Desametasone</p> <p>↑Prednisolone (28%, 9%)</p>	<p>Sono stati riportati effetti sistemici dei corticosteroidi, inclusa la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (i livelli plasmatici di cortisolo sono diminuiti dell'86%) in pazienti trattati con ritonavir e fluticasone propionato per via inalatoria o intranasale; effetti simili potrebbero verificarsi anche con altri corticosteroidi metabolizzati dal CYP3A, ad esempio budesonide e triamcinolone. Di conseguenza, la co-somministrazione di ritonavir somministrato come agente antiretrovirale o come potenziatore farmacocinetico e questi glucocorticoidi non è raccomandata a meno che il potenziale beneficio del trattamento non superi il rischio di effetti sistemici dei corticosteroidi. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose del glucocorticoide con un attento monitoraggio degli effetti locali e sistemici o il passaggio a un glucocorticoide, che non è un substrato per il CYP3A4 (ad es. beclometasone). Inoltre, in caso di sospensione dei glucocorticoidi, può essere necessaria una riduzione progressiva della dose per un periodo più lungo.</p> <p>Ritonavir, somministrato come potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale, inibisce il CYP3A e, di conseguenza, si prevede che aumenti le concentrazioni plasmatiche di desametasone. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando desametasone viene somministrato in concomitanza con ritonavir.</p> <p>Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando prednisolone viene somministrato in concomitanza con ritonavir. L'AUC del metabolita prednisolone è aumentata</p>

Tabella 1: Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe (variazione AUC, variazione C_{max})	Osservazioni cliniche
		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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Non sono disponibili dati riguardo all'uso di Paxlovid nelle donne incinte che diano 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 Paxlovid e, come misura precauzionale, per 7 giorni dopo il completamento di Paxlovid.

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 Paxlovid e fino a un ciclo mestruale dopo aver interrotto Paxlovid (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di Paxlovid in donne in gravidanza.

Negli studi di tossicità sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto o nel coniglio non è stato dimostrato alcun effetto correlato a nirmatrelvir sulla morfologia fetale o sulla vitalità embrio-fetale a qualsiasi dose testata, sebbene nel coniglio sia stata osservata una riduzione del peso corporeo fetale (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 Paxlovid.

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardo all'uso di Paxlovid nelle donne in allattamento.

Non è noto se nirmatrelvir sia presente nel latte umano o animale, né sono noti i relativi effetti sui neonati/lattanti o gli effetti sulla produzione di latte. Limitati dati pubblicati riportano che ritonavir è riscontrabile nel latte materno. Non sono disponibili informazioni sugli effetti di ritonavir sui neonati/lattanti allattati con latte materno né sulla produzione di latte. Poiché non è possibile escludere un eventuale rischio per i neonati/lattanti, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento e, come misura precauzionale, per 7 giorni dopo il completamento di Paxlovid.

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) somministrato ogni 12 ore per 5 giorni e nei 34 giorni successivi alla prima dose sono state disgeusia (5,6%), diarrea (3,1%), cefalea (1,4%) e vomito (1,1%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nella Tabella 2 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 2: Reazioni avverse con Paxlovid

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità incluso prurito e rash
	Raro	Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Comune	Disgeusia, cefalea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, vomito, nausea
	Non comune	Dolore addominale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Malessere

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 Paxlovid.

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 dNHBE, una linea cellulare primaria dell'epitelio alveolare polmonare umano (valore EC₅₀ pari a 61,8 nM e valore EC₉₀ pari a 181 nM) dopo 3 giorni di esposizione al medicinale. Nirmatrelvir aveva un'attività antivirale di coltura cellulare (con valori EC₅₀ nell'intervallo nanomolare basso ≤ 3 volte rispetto a USA-WA1/2020) contro isolati di SARS-CoV-2 appartenenti alle varianti Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) e Omicron (B.1.1.529). La variante Beta (B.1.351) era la variante testata meno suscettibile, con una suscettibilità ridotta di circa 3,3 volte rispetto all'isolato USA-WA1/2020.

Resistenza

Al momento non sono disponibili informazioni sulla resistenza antivirale a nirmatrelvir con SARS-CoV-2. Gli studi per valutare la selezione della resistenza a nirmatrelvir con SARS-CoV-2 in colture cellulari e studi clinici non sono stati completati. È disponibile solo lo studio di selezione della resistenza *in vitro* con la Mpro del virus dell'epatite murina (MHV). Lo studio ha mostrato una diminuzione da 4,4 a 5 volte della suscettibilità a nirmatrelvir contro virus mutanti con 5 mutazioni (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) nella MHV-Mpro dopo 10 passaggi nella coltura cellulare. La rilevanza di questo per SARS-CoV-2 non è nota.

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), malattia polmonare cronica (inclusa l'asma), malattia renale cronica, fumatore abituale, malattia immunosoppressiva o trattamento immunosoppressivo, malattie cardiovascolari, ipertensione, anemia falciforme, disturbi dello sviluppo neurologico, cancro attivo, dipendenza tecnologica di natura medica, oppure avevano almeno 60 anni indipendentemente dalle comorbilità. Nello studio sono stati inclusi i partecipanti con insorgenza dei sintomi di COVID-19 ≤ 5 giorni. Lo studio ha escluso i soggetti vaccinati o con una storia nota di precedente infezione da COVID-19.

I partecipanti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg) o placebo per via orale ogni 12 ore per 5 giorni. L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di partecipanti con ospedalizzazione 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 soggetti trattati con insorgenza dei sintomi ≤ 3 giorni che al basale non avevano ricevuto né ci si aspettava che ricevessero un trattamento terapeutico con anticorpi monoclonali (mAb) per COVID-19), nel set di analisi mITT1 (tutti i soggetti 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 soggetti trattati con insorgenza dei sintomi ≤ 5 giorni).

In totale sono stati randomizzati 2.246 partecipanti a ricevere Paxlovid o placebo. Al basale, l'età media era di 46 anni e il 13% 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 72% era bianco, il 5% era nero e il 14% era asiatico; il 45% era ispanico o latino; il 66% dei partecipanti aveva manifestato sintomi ≤ 3 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio; l'81% aveva un IMC ≥ 25 kg/m² (il 37% aveva un IMC ≥ 30 kg/m²); il 12% aveva il diabete mellito; meno dell'1% della popolazione in studio aveva immuno-deficienza, il 47% dei partecipanti era risultato negativo al basale al test sierologico e il 51% era risultato positivo. La carica virale media (DS) al basale era di 4,63 log₁₀ copie/mL (2,87); il 26% dei partecipanti aveva una carica virale al basale $> 10^7$ (copie/mL); il 6,2% 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 (98%), in gran parte clade 21J (in base all'analisi preliminare).

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 774 pazienti nella popolazione mITT. Il rischio di riduzione era stimato del -6,3% con IC al 95% non corretto di (-9,0%, -3,6%) e con IC al 95% di (-10,61%, -2,02%) 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 3 riporta i risultati dell'endpoint primario nella popolazione di analisi mITT1 per l'intero set di dati al completamento finale dello studio.

Tabella 3: 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 anticorpi monoclonali per COVID-19 (set di analisi mITT1)

	Paxlovid (N=1.039)	Placebo (N=1.046)
Ricovero o decesso per qualsiasi causa correlati a COVID-19 fino al Giorno 28		
n (%)	8 (0,8%)	66 (6,3%)
Riduzione rispetto al placebo ^a [IC al 95%], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Mortalità per tutte le cause fino al Giorno 28, %	0	12 (1,1%)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza.

a. 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 soggetti non ospedalizzati e deceduti al Giorno 28 sono stati censurati al momento dell'interruzione dello studio.

La riduzione del rischio stimata era di -5,8% con IC al 95% di (-7,8%, -3,8%) nei partecipanti trattati entro 3 giorni dall'insorgenza dei sintomi, e -5,2% con IC al 95% di (-7,9%, -2,5%) 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 1.379 soggetti è stato incluso nella popolazione dell'analisi mITT. I tassi di eventi erano 5/697 (0,72%) nel gruppo Paxlovid e 44/682 (6,45%) nel gruppo placebo.

Tabella 4: 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=1.039	N=1.046
Negativi al test sierologico	n=487	n=505
Pazienti con ospedalizzazione o deceduti ^a (%)	7 (1,4%)	58 (11,5%)
Percentuale stimata su 28 giorni [IC al 95%], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Riduzione rispetto al placebo [IC al 95%]	-10,25 (-13,28; -7,21)	
Valore p	p<0,0001	
Positivi al test sierologico	n=540	n=528
Pazienti con ospedalizzazione o deceduti ^a (%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)
Percentuale stimata su 28 giorni [IC al 95%], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Riduzione rispetto al placebo [IC al 95%]	-1,34 (-2,45; -0,23)	
Valore p	p=0,0180	

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

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

Vengono presentati la differenza delle 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.

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei 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.

Ritonavir viene somministrato con nirmatrelvir come potenziatore farmacocinetico, determinando concentrazioni sistemiche più elevate 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. 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 modestamente l'esposizione di nirmatrelvir (aumento di circa il 15% della C_{max} media e aumento dell'1,6% dell' AUC_{last} media) rispetto alle condizioni di digiuno in seguito alla somministrazione di una formulazione in sospensione di nirmatrelvir co-somministrata con compresse di ritonavir.

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 immutato. 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 immutato. 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 immutato.

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

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.

Pazienti con compromissione renale

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

Pazienti con compromissione epatica

Rispetto ai controlli sani senza compromissione epatica, la PK di nirmatrelvir nei soggetti 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.

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 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, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 e OCT2. Esiste la possibilità che nirmatrelvir inibisca MDR1, MATE1, OCT1 e OATP1B1 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

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 embriofetale 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)

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 anidro

Sodio stearil fumarato

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)

Biossido di titanio (E171)

Macrogol (E1521)

Idrossipropilcellulosa (E463)

Talco (E553b)

Silice colloidale anidra (E551)

Polisorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio OPA/Al/PVC da 30 compresse.

Paxlovid è confezionato in scatole contenenti 5 blister, ciascuno con dose giornaliera, per un totale di 30 compresse.

Ogni blister giornaliero contiene 4 compresse di nirmatrelvir e 2 compresse di ritonavir per la dose mattutina e serale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare 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

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, <http://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**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
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 dei 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 dei 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).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di migliorare la descrizione della strategia di controllo e confermare un profilo delle impurezze coerente, devono essere inclusi dati aggiuntivi nel processo di produzione proposto per la sostanza attiva nirmatrelvir per uso commerciale.	30 giugno 2022
Al fine di garantire un controllo esaustivo delle impurezze durante tutto il ciclo di vita del prodotto, la strategia di controllo per le impurezze della sostanza attiva nirmatrelvir comprese le impurezze chirali e per la sostanza attiva devono essere completamente stabilite.	30 giugno 2022
Al fine di garantire un controllo esaustivo delle impurezze durante il ciclo di vita del prodotto, devono essere forniti dati completi di validazione del metodo HPLC per il controllo del titolo e delle impurezze, e del metodo dei solventi residui usato per il controllo della sostanza attiva nirmatrelvir.	30 giugno 2022