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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipiente com efeito conhecido

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Nirmatrelvir
Comprimido revestido por película (comprimido).
Oval, cor-de-rosa, com cerca de 17,6 mm de comprimento e 8,6 mm de largura com “PFE” gravado numa face e “3CL” na outra face.

Ritonavir

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 300 mg de nirmatrelvir (dois comprimidos de 150 mg) com 100 mg de ritonavir (um comprimido de 100 mg) tomados em simultâneo por via oral, a cada 12 horas, durante 5 dias.
Paxlovid deve ser administrado logo que possível após ter sido feito um diagnóstico de COVID-19 e até 5

dias após o início dos sintomas. Recomenda-se a conclusão do ciclo de tratamento completo de 5 dias, mesmo que o doente necessite de ser hospitalizado devido a COVID-19 grave ou crítica após ter iniciado o tratamento com este medicamento.

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

Populações especiais

Compromisso renal
Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro [(taxa de filtração glomerular estimada ([TFGe)] ≥ 60 ml/min a < 90 ml/min]). Em doentes com compromisso renal moderado (TFGe ≥ 30 ml/min a < 60 ml/min) ou com compromisso renal grave [(TFGe < 30 ml/min, incluindo doentes com doença renal terminal ([DRT)] em hemodiálise]) , a dose deve ser reduzida, tal como indicado na Tabela 1, para evitar a sobre-exposição. O tratamento deve ser administrado, aproximadamente, à mesma hora todos os dias, durante 5 dias. Nos dias de realização de hemodiálise para os doentes com compromisso renal grave, a dose deve ser administrada após a hemodiálise (ver secção 5.2).

Tabela 1: Dose e regime recomendados para doentes com compromisso renal

Função renal	**Dias de tratamento**	**Dose e frequência da dose**
Compromisso renal moderado (TFGe ≥ 30 ml/min a < 60 ml/min)	Dias 1-5	150 mg de nirmatrelvir (um comprimido de 150 mg) com 100 mg de ritonavir (um comprimido de 100 mg) **a cada 12 horas**
Compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min), incluindo doentes com necessidade de hemodiálise	Dia 1	300 mg de nirmatrelvir (dois comprimidos de 150 mg) com 100 mg de ritonavir (um comprimido de 100 mg) **uma vez**
	Dias 2-5	150 mg de nirmatrelvir (um comprimido de 150 mg) com 100 mg de ritonavir (um comprimido de 100 mg) **uma vez por dia**

Abreviatura: TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

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

Cuidado especial para doentes com compromisso renal GRAVE
Existe um blister diário específico para doentes com compromisso renal grave que contém dois comprimidos de nirmatrelvir e um comprimido de ritonavir para administração uma vez no Dia 1, e um

comprimido de nirmatrelvir e um comprimido de ritonavir para administração uma vez por dia nos Dias 2 a 5.

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

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

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

Modo de administração

Para via oral.

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

Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados, pois não existem dados disponíveis.

4.3 Contraindicações

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

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

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

- Antagonistas dos adrenorrecetores alfa$_1$: alfuzosina
- Antianginosos: ranolazina
- Antiarrítmicos: dronedarona, propafenona, quinidina
- Antineoplásicos: neratinib, venetoclax
- Medicamentos usados para o tratamento da gota: colquicina
- Anti-histamínicos: terfenadina
- Antipsicóticos/neurolépticos: lurasidona, pimozida, quetiapina
- Medicamentos usados na hiperplasia benigna da próstata: silodosina
- Medicamentos cardiovasculares: eplerenona, ivabradina
- Derivados ergotamínicos: di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina
- Medicamentosmodificadores da motilidade gástrica: cisaprida

- Imunossupressores: voclosporina
- Medicamentos modificadores dos lípidos:
    - Inibidores da redutase do HMG-CoA: lovastatina, sinvastatina
    - Inibidor da proteína microssomal de transferência de triglicerídeos (MTTP): lomitapida
- Medicamentos usados na enxaqueca: eletriptano
- Antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides: finerenona
- Agentes neuropsiquiátricos: cariprazina
- Antagonistas dos opioides: naloxegol
- Inibidores da PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedativos/hipnóticos: clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral e triazolam
- Antagonistas dos recetores da vasopressina: tolvaptano

Medicamentos que são indutores potentes da CYP3A, em que a redução significativa das concentrações plasmáticas de nirmatrelvir/ritonavir podem estar associadas à perda potencial de resposta virológica e possível resistência.

- Antibióticos: rifampicina, rifapentina
- Antineoplásicos: apalutamida, enzalutamida
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona
- Potenciadores do regulador da condutância transmembranar da fibrose quística: lumacaftor/ivacaftor
- Preparações à base de plantas: hipericão (*Hypericum perforatum*)

Paxlovid não pode ser iniciado imediatamente após a descontinuação de indutores da CYP3A4 devido ao efeito tardio do indutor da CYP3A4 recentemente descontinuado (ver secção 4.5).

Deve ser considerada uma abordagem multidisciplinar (por exemplo, envolvendo médicos e especialistas em farmacologia clínica) para se determinar o momento adequado para iniciar Paxlovid, tendo em consideração o efeito tardio do indutor da CYP3A recentemente descontinuado e a necessidade de iniciar o tratamento com Paxlovid nos 5 dias a seguir ao início dos sintomas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

<u>Risco de reações adversas graves devido a interações com outros medicamentos</u>

A gestão das interações medicamentosas em doentes com COVID-19 de alto risco a receber múltiplos medicamentos concomitantes pode ser complexa e necessitar de um conhecimento profundo da natureza e da magnitude da interação com todos os medicamentos concomitantes. Em determinados doentes, deve ser considerada uma abordagem multidisciplinar (por exemplo, envolvendo médicos e especialistas em farmacologia clínica) para a gestão de interações medicamentosas, especialmente se os medicamentos concomitantes forem suspensos, a sua dose for reduzida ou se for necessária a monitorização de efeitos indesejáveis.

Efeitos de Paxlovid noutros medicamentos
O início do tratamento com Paxlovid, um inibidor da CYP3A, em doentes a receber medicamentos metabolizados pela CYP3A ou o início do tratamento com medicamentos metabolizados pela CYP3A em doentes já a receber Paxlovid, pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas dos medicamentos metabolizados pela CYP3A (ver secção 4.5).

Coadministração de Paxlovid com inibidores da calcineurina e inibidores do mTOR

É necessário a consulta a um grupo multidisciplinar (por exemplo, envolvendo médicos, especialistas em terapêutica imunossupressora e/ou especialistas em farmacologia clínica) para gerir a complexidade desta coadministração através da monitorização cuidadosa e regular das concentrações sanguíneas de imunossupressores e ajustar a dose dos imunossupressores de acordo com as normas orientadoras mais recentes (ver secção 4.5).

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

Estas interações podem resultar em:

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

Ver a Tabela 2 para consultar os medicamentos que são contraindicados para utilização concomitante com nirmatrelvir/ritonavir e as interações potencialmente significativas com outros medicamentos (ver secção 4.5). Deve ser considerado o potencial para interações com outros medicamentos antes e durante a terapêutica com Paxlovid; os medicamentos concomitantes devem ser revistos durante a terapêutica com Paxlovid e o doente deve ser monitorizado quanto a reações adversas associadas aos medicamentos concomitantes.

<u>Reações de hipersensibilidade</u>

Foram notificados casos de anafilaxia, reações de hipersensibilidade e reações cutâneas graves (incluindo necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson) com Paxlovid (ver secção 4.8). Caso ocorram sinais e sintomas de uma reação anafilática ou de hipersensibilidade clinicamente significativa, descontinue este medicamento imediatamente e inicie medicamentos e/ou cuidados de suporte apropriados.

<u>Compromisso hepático grave</u>

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

<u>Hepatotoxicidade</u>

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

<u>Aumento da pressão arterial</u>

Foram notificados casos de hipertensão, geralmente não graves e transitórios, durante o tratamento com Paxlovid. Deve ser prestada especial atenção, incluindo a monitorização regular da pressão arterial, nomeadamente aos doentes idosos, uma vez que estes têm um maior risco de ter complicações graves de hipertensão.

Risco de desenvolvimento de resistência do VIH-1

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

Excipientes

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos em Paxlovid

O nirmatrelvir e o ritonavir são substratos da CYP3A.

A coadministração de Paxlovid com medicamentos que induzem a CYP3A pode diminuir as concentrações plasmáticas de nirmatrelvir e de ritonavir e reduzir o efeito terapêutico de Paxlovid.

A coadministração de Paxlovid com medicamentos que inibem a CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de nirmatrelvir e de ritonavir.

Efeitos de Paxlovid noutros medicamentos

Medicamentos que são substratos da CYP3A4
Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) é um inibidor forte da CYP3A e aumenta as concentrações plasmáticas de medicamentos que são metabolizados primariamente pela CYP3A. Por conseguinte, a coadministração de nirmatrelvir/ritonavir com medicamentos altamente dependentes da CYP3A para a sua depuração e para os quais as concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais é contraindicada (ver Tabela 2). A coadministração de outros substratos da CYP3A4 que podem resultar numa interação potencialmente significativa (ver Tabela 2) deve ser considerada apenas se os benefícios ultrapassarem os riscos.

Medicamentos que são substratos da CYP2D6
Com base em estudos *in vitro*, o ritonavir tem uma afinidade elevada para várias isoformas do citocromo P450 (CYP) e poderá inibir a oxidação com a seguinte ordem de classificação: CYP3A4 > CYP2D6. A coadministração de Paxlovid com medicamentos que são substratos da CYP2D6 poderá aumentar a concentração dos substratos da CYP2D6.

Medicamentos que são substratos da glicoproteína-P
Paxlovid tem também uma afinidade elevada para a glicoproteína-P (gp-P) e inibe este transportador; por conseguinte, deve proceder-se com precaução em caso de tratamento concomitante. Deve proceder-se a uma monitorização farmacológica cuidadosa quanto à segurança e eficácia e a redução da dose deverá ser ajustada em conformidade ou evitar-se a utilização concomitante.

Paxlovid poderá induzir a glucuronidação e a oxidação por CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, aumentando assim a biotransformação de alguns medicamentos metabolizados por estas vias e podendo resultar numa diminuição da exposição sistémica a tais medicamentos, o que poderá diminuir ou encurtar o seu efeito terapêutico.

Tendo por base estudos *in vitro*, o nirmatrelvir poderá potencialmente inibir MDR1 e OATP1B1 a concentrações clinicamente relevantes.

Estudos de interações medicamentosas dedicados realizados com Paxlovid indicam que as interações medicamentosas se devem principalmente ao ritonavir. Por conseguinte, as interações medicamentosas que dizem respeito ao ritonavir aplicam-se a Paxlovid.

Os medicamentos listados na Tabela 2 servem de referência e não são considerados uma lista exaustiva de todos os possíveis medicamentos que são contraindicados ou que podem interagir com nirmatrelvir/ritonavir.

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	**Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})**	**Comentários clínicos**
Antagonistas dos adrenorrecetores alfa$_1$	↑Alfuzosina	O aumento das concentrações plasmáticas de alfuzosina pode levar a hipotensão grave e é, por isso, contraindicada (ver secção 4.3).
	↑Tansulosina	A tansulosina é extensamente metabolizada, principalmente pela CYP3A4 e a CYP2D6, as quais são inibidas pelo ritonavir. Evitar a utilização concomitante com Paxlovid.
Derivados da anfetamina	↑Anfetamina	É provável que o ritonavir administrado em dose elevada de acordo com a sua utilização anterior como agente antirretroviral iniba a CYP2D6 e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações das anfetaminas e dos seus derivados. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos adversos quando estes medicamentos são coadministrados com Paxlovid.

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
Analgésicos	↑Buprenorfina (57%, 77%)	Os aumentos dos níveis plasmáticos de buprenorfina e do seu metabolito ativo não levaram a alterações farmacodinâmicas clinicamente significativas numa população de doentes tolerantes aos opioides. O ajuste para a dose de buprenorfina pode, por isso, não ser necessário quando os dois são doseados em conjunto.
	↑Fentanilo ↑Oxicodona	O ritonavir inibe a CYP3A4 e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas destes analgésicos narcóticos. Se a utilização concomitante com Paxlovid for necessária, considerar uma redução da dose destes analgésicos narcóticos e monitorizar cuidadosamente os efeitos terapêuticos e adversos (incluindo depressão respiratória). Consultar os RCMs individuais para mais informações.
	↓Metadona (36%, 38%)	Poderá ser necessário aumentar a dose de metadona quando coadministrada com ritonavir doseado como potenciador farmacocinético devido à indução da glucuronidação. Monitorizar cuidadosamente os doentes tratados com metadona quanto à evidência de efeitos de privação. O ajuste da dose deve ser considerado com base na resposta clínica do doente à terapêutica com metadona.
	↓Morfina	Os níveis de morfina poderão estar diminuídos devido à indução da glucuronidação pela coadministração de ritonavir doseado como potenciador farmacocinético.
	↑Petidina	A coadministração pode resultar em efeitos opioides prolongados ou aumentados. Se a utilização concomitante for necessária, considerar reduzir a dose de petidina. Monitorizar quanto a depressão respiratória e sedação.

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
	↓Piroxicam	Diminuição da exposição ao piroxicam devido à indução da CYP2C9 pelo Paxlovid.
Antianginosos	↑Ranolazina	Devido à inibição da CYP3A peloritonavir, é expectável que as concentrações de ranolazina aumentem. A administração concomitante com ranolazina é contraindicada (ver secção 4.3).
Antiarrítmicos	↑Amiodarona ↑Flecainida	Dado o risco de um aumento significativo da exposição à amiodarona ou à flecainida e, consequentemente, dos acontecimentos adversos associados, a coadministração deve ser evitada, a não ser que seja possível a consulta a um grupo multidisciplinar para gerir esta utilização de forma segura.
	↑Digoxina	Esta interação poderá ser devida à modificação do efluxo da digoxina mediado pela glicoproteína-P causada pelo ritonavir doseado como um potenciador farmacocinético. É expectável que a concentração de digoxina aumente. Monitorizar os níveis de digoxina, se possível, e a segurança e a eficácia da digoxina.
	↑Disopiramida	O ritonavir poderá aumentar as concentrações plasmáticas de disopiramida, o que pode resultar num aumento do risco de acontecimentos adversos, tais como arritmias cardíacas. É necessário ter precaução e recomenda-se a monitorização da concentração terapêutica da disopiramida, se disponível.

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
	↑Dronedarona, ↑Propafenona, ↑Quinidina	É provável que a coadministração de ritonavir resulte no aumento das concentrações plasmáticas de dronedarona, propafenona e quinidina, e é, por isso, contraindicada (ver secção 4.3).
Antiasmático	↓Teofilina (43%, 32%)	Uma dose aumentada de teofilina pode ser necessária quando coadministrada com ritonavir, devido à indução da CYP1A2.
Medicamentos antineoplásicos	↑Abemaciclib	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A4 pelo ritonavir. A coadministração de abemaciclib e Paxlovid deve ser evitada. Se esta coadministração for considerada inevitável, consultar o RCM de abemaciclib para recomendações sobre o ajuste de dose. Monitorizar as reações adversas medicamentosas relacionadas com abemaciclib.
	↑Afatinib	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à proteína de Resistência do Cancro da Mama (BCRP) e à inibição aguda da glicoproteína-P pelo ritonavir. A extensão do aumento na AUC e da C_{max} depende do momento da administração de ritonavir. Deve ter-se precaução na administração de afatinib com Paxlovid (consultar o RCM de afatinib). Monitorizar as reações adversas medicamentosas relacionadas com afatinib.

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
	↑Apalutamida	A apalutamida é um indutor moderado a forte da CYP3A4 e isto pode levar a uma diminuição da exposição do nirmatrelvir/ritonavir e a uma potencial perda de resposta virológica. Além disso, as concentrações séricas de apalutamida podem ser aumentadas quando coadministrada com ritonavir, resultando no potencial para acontecimentos adversos graves, incluindo convulsões. A utilização concomitante de Paxlovid com apalutamida é contraindicada (ver secção 4.3).
	↑Ceritinib	As concentrações séricas de ceritinib podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A e da glicoproteína-P pelo ritonavir. Deve ter-se precaução na administração de ceritinib com Paxlovid. Consultar o RCM do ceritinib para recomendações sobre o ajuste de dose. Monitorizar as reações adversas medicamentosas relacionadas com ceritinib.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastina, ↑Vincristina,	As concentrações séricas podem ser aumentadas quando coadministrados com ritonavir, resultando no potencial para uma incidência aumentada de acontecimentos adversos.
	↑Encorafenib, ↑Ivosidenib	As concentrações séricas de encorafenib ou ivosidenib podem ser aumentadas quando coadministrado com ritonavir, o que pode aumentar o risco de toxicidade, incluindo o risco de acontecimentos adversos graves, tais como o prolongamento do intervalo QT. Evitar a coadministração de encorafenib ou ivosidenib. Se o benefício for considerado superior ao risco e o ritonavir tiver de ser utilizado, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à segurança.

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
	Enzalutamida	A enzalutamida é um indutor forte da CYP3AA e isto pode resultar em diminuição da exposição ao Paxlovid, potencial perda de resposta virológica e possível resistência. A utilização concomitante de enzalutamida com Paxlovid é contraindicada (ver secção 4.3).
	↑Fostamatinib	A coadministração de fostamatinib com ritonavir pode aumentar a exposição ao metabolito R406 do fostamatinib, resultando em acontecimentos adversos relacionados com a dose, tais como hepatotoxicidade, neutropenia, hipertensão ou diarreia. Consultar o RCM de fostamatinib para recomendações sobre a redução de dose, caso tais acontecimentos ocorram.
	↑Ibrutinib	As concentrações séricas de ibrutinib podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, resultando num aumento do risco de toxicidade, incluindo o risco de síndrome de lise tumoral. A coadministração de ibutrinib e ritonavir deve ser evitada. Se o benefício for considerado superior ao risco e o ritonavir tiver de ser utilizado, reduzir a dose de ibutrinib para 140 mg e monitorizar cuidadosamente os doentes quanto à toxicidade.
	↑Neratinib	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A4 pelo ritonavir. A utilização concomitante de neratinib com Paxlovid é contraindicada devido a reações graves e/ou potencialmente fatais, incluindo hepatotoxicidade (ver secção 4.3).

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
	↑Venetoclax	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, resultando num aumento do risco de síndrome de lise tumoral na dose inicial e durante a fase de aumento de dose, sendo, assim, contraindicado (ver secção 4.3 e consultar o RCM de venetoclax). Para os doentes que tenham completado a fase de aumento de dose e estejam a tomar uma dose diária estável de venetoclax, reduzir a dose de venetoclax para 100 mg ou menos (ou em, pelo menos, 75% se já tiver sido modificada por outros motivos) quando utilizado com inibidores fortes da CYP3A.
Anticoagulantes	↑Apixabano	A combinação de inibidores fortes da CYP3A4 e da gp-P aumenta os níveis plasmáticos de apixabano e aumenta o risco de hemorragia. As recomendações posológicas para a coadministração de apixabano e Paxlovid dependem da dose de apixabano. Para doses de apixabano de 5 mg ou 10 mg duas vezes por dia, reduzir a dose de apixabano em 50%. Em doentes que já estão a tomar 2,5 mg de apixabano duas vezes por dia, evitar a coadministração com Paxlovid.
	↑Dabigatrano (94%, 133%)*	É expectável que a administração concomitante de Paxlovid aumente as concentrações de dabigatrano, resultando num risco aumentado de hemorragia. Reduzir a dose de dabigatrano ou evitar a utilização concomitante.
	↑Rivaroxabano (153%, 53%)	A inibição da CYP3A e da glicoproteína-P leva ao aumento dos níveis plasmáticos e dos efeitos farmacodinâmicos do rivaroxabano, o que pode levar a um aumento do risco de hemorragia. Por conseguinte, a utilização de Paxlovid não é recomendada em doentes que estejam a receber rivaroxabano.

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
	Varfarina, ↑ ↓ S-Varfarina (9%, 9%), ↓ ↔R-Varfarina (33%)	A indução da CYP1A2 e da CYP2C9 leva à diminuição dos níveis de R-varfarina, enquanto que se verifica pouco efeito farmacocinético na S-varfarina quando coadministrada com ritonavir. A diminuição dos níveis de R-varfarina pode levar a uma anticoagulação reduzida pelo que se recomenda que os parâmetros de anticoagulação sejam monitorizados quando a varfarina é coadministrada com ritonavir.
Anticonvulsivantes	Carbamazepina*, Fenobarbital, Fenitoína, Primidona	A carbamazepina diminui a AUC e a C_{max} do nirmatrelvir em 55% e 43%, respetivamente. O fenobarbital, a fenitoína e a primidona são fortes indutores da CYP3A4 e isto pode levar a uma diminuição da exposição do nirmatrelvir e ritonavir e a uma potencial perda de resposta virológica. A utilização concomitante de carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona com Paxlovid é contraindicada (ver secção 4.3).
	↑Clonazepam	Poderá ser necessário reduzir a dose do clonazepam quando é coadministrado com Paxlovid e a monitorização clínica é recomendada.
	↓Valproato, Lamotrigina	O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético induz a oxidação pela CYP2C9 e a glucuronidação e, como resultado, é expectável que as concentrações plasmáticas de anticonvulsivantes diminuam. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos níveis séricos ou dos efeitos terapêuticos quando estes medicamentos são coadministrados com ritonavir.
Anticorticosteroides	↑Cetoconazol (3,4 vezes, 55%)	O ritonavir inibe o metabolismo do cetoconazol mediado pela CYP3A. Devido a uma maior incidência de reações adversas gastrointestinais e hepáticas, deve ser considerada uma redução da dose de

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
		cetoconazol quando coadministrado com ritonavir.
Antidepressivos	↑Amitriptilina, Fluoxetina, Imipramina, Nortriptilina, Paroxetina, Sertralina	É provável que o ritonavir administrado em dose elevada de acordo com a sua utilização anterior como agente antirretroviral iniba a CYP2D6 e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações de imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina ou sertralina. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando estes medicamentos são concomitantemente administrados com doses antirretrovirais de ritonavir.
Medicamentos usados para o tratamento da gota	↑Colquicina	É expectável que as concentrações de colquicina aumentem quando é coadministrada com ritonavir. Foram notificadas interações medicamentosas potencialmente fatais e fatais em doentes tratados com colquicina e ritonavir (inibição da CYP3A4 e da glicoproteína-P). A utilização concomitante de colquicina e Paxlovid é contraindicada (ver secção 4.3).
Anti-VHC	↑Glecaprevir/pibrentasvir	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da gp-P, da BCRP e da OATP1B pelo ritonavir. A administração concomitante de glecaprevir/pibrentasvir e Paxlovid não é recomendada devido a um aumento do risco de elevação da ALT associado a uma maior exposição ao glecaprevir.
	↑Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da OATP1B pelo ritonavir. A administração concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e Paxlovid não é recomendada. Consultar o RCM de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para mais informações.

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
Anti-histamínicos	↑Fexofenadina	O ritonavir pode modificar o efluxo de fexofenadina mediado pela gp-P quando doseado como um potenciador farmacocinético, resultando em concentrações aumentadas de fexofenadina.
	↑Loratadina	O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético inibe a CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas de loratadina. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando a loratadina é coadministrada com ritonavir.
	↑Terfenadina	Aumento das concentrações plasmáticas de terfenadina, aumentando deste modo, o risco de arritmias graves devido a este medicamento, e por isso a utilização concomitante com Paxlovid é contraindicada (ver secção 4.3).
Anti-VIH	↑Bictegravir/ ↔Emtricitabina/ ↑Tenofovir	O ritonavir poderá aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de bictegravir através da inibição da CYP3A4. É expectável que o ritonavir aumente a absorção de tenofovir alafenamida através da inibição da gp-P, aumentando, assim, a concentração sistémica de tenofovir.
	↑Efavirenz (21%)	Foi observada uma maior frequência de reações adversas (por exemplo, tonturas, náuseas, parestesia) e alterações laboratoriais (enzimas hepáticas aumentadas) quando o efavirenz é coadministrado com ritonavir. Consultar o RCM do efavirenz para mais informações.

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
	↑Maraviroc (161%, 28%)	O ritonavir aumenta os níveis séricos de maraviroc como resultado da inibição da CYP3A. O maraviroc pode ser administrado com ritonavir para aumentar a exposição do maraviroc. Para mais informações, consultar o RCM do maraviroc.
	↓Raltegravir (16%, 1%)	A coadministração de ritonavir e raltegravir resulta numa pequena redução dos níveis de raltegravir.
	↓Zidovudina (25%, ND)	O ritonavir pode induzir a glucuronidação da zidovudina, resultando numa ligeira diminuição dos níveis de zidovudina. Não devem ser necessárias alterações da dose.
Anti-infeciosos	↓Atovaquona	O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético induz a glucuronidação e, como resultado, é expectável que diminua as concentrações plasmáticas de atovaquona. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos níveis séricos ou dos efeitos terapêuticos quando a atovaquona é coadministrada com ritonavir.
	↑Bedaquilina	Não se encontra disponível nenhum estudo de interação apenas com ritonavir. Devido ao risco de acontecimentos adversos relacionados com a bedaquilina, a coadministração deve ser evitada. Se o benefício for superior ao risco, a coadministração de bedaquilina com ritonavir tem de ser feita com precaução. Recomenda-se uma monitorização mais frequente do eletrocardiograma (ECG) e uma monitorização das transaminases (consultar o RCM da bedaquilina).

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
	↑ Claritromicina (77%, 31%), ↓ Metabolito 14-OH da claritromicina (100%, 99%)	Devido à janela terapêutica alargada da claritromicina, não deverá ser necessária qualquer redução da dose em doentes com função renal normal. Doses de claritromicina superiores a 1 g por dia não devem ser coadministradas com ritonavir doseado como um potenciador farmacocinético. Para doentes com compromisso renal, deve ser considerada uma redução da dose de claritromicina: para doentes com uma depuração da creatinina de 30 ml/min a 60 ml/min, a dose deverá ser reduzida em 50% (ver secção 4.2 para doentes com compromisso renal grave).
	Delamanid	Não se encontra disponível nenhum estudo de interação apenas com ritonavir. Num estudo de interação medicamentosa de 100 mg de delamanid duas vezes por dia e de 400 mg/100 mg de lopinavir/ritonavir duas vezes por dia durante 14 dias, realizado em voluntários saudáveis, a exposição ao metabolito de delamanid, DM-6705, aumentou 30%. Devido ao risco de prolongamento do intervalo QTc associado ao DM-6705, se a coadministração de delamanid com ritonavir for considerada necessária, recomenda-se uma monitorização muito frequente do ECG durante todo o período de tratamento com Paxlovid (ver secção 4.4 e consultar o RCM de delamanid).

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
	↑Eritromicina, ↑Itraconazol*	O itraconazol aumenta a AUC e a C_{max} do nirmatrelvir em 39% e 19%, respetivamente. O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético inibe a CYP3A4 e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas de itraconazol e eritromicina. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e dos efeitos adversos quando a eritromicina ou o itraconazol são coadministrados com ritonavir.
	↑Ácido fusídico (por via sistémica)	Dado o risco de aumento significativo da exposição ao ácido fusídico (por via sistémica) e, consequentemente, dos acontecimentos adversos associados, a coadministração deve ser evitada, a não ser que seja possível a consulta a um grupo multidisciplinar para gerir esta utilização de forma segura.
	↑Rifabutina (4 vezes, 2,5 vezes) ↑Metabolito 25-*O*-desacetilo da rifabutina (38 vezes, 16 vezes)	É expectável um aumento da exposição à rifabutina devido à inibição da CYP3A4 pelo ritonavir. Recomenda-se a consulta a um grupo multidisciplinar para gerir a coadministração de forma segura, bem como a necessidade de uma redução da dose de rifabutina.
	Rifampicina, Rifapentina	A rifampicina e a rifapentina são fortes indutores da CYP3A4 e isto pode levar a uma diminuição da exposição de nirmatrelvir/ritonavir, a uma potencial perda de resposta virológica e a uma possível resistência. A utilização concomitante de rifampicina ou rifapentina e Paxlovid é contraindicada (ver secção 4.3).
	Sulfametoxazol/trimetoprim	Não deverá ser necessária a alteração da dose de sulfametoxazol/trimetoprim durante a terapêutica concomitante com ritonavir.

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
	↓Voriconazol (39%, 24%)	A coadministração de voriconazol e ritonavir doseado como potenciador farmacocinético deve ser evitada, a menos que uma avaliação do benefício/risco para o doente justifique a utilização de voriconazol.
Agente antiparasitário	↓Albendazol	Podem ocorrer diminuições significativas das concentrações plasmáticas de albendazol e do seu metabolito ativo devido à indução por ritonavir, com um risco de diminuição da eficácia de albendazol. Recomenda-se a monitorização clínica da resposta terapêutica e um possível ajuste da dose de albendazol durante o tratamento com Paxlovid e após a descontinuação.
Antipsicóticos	↑Clozapina	Dado o risco de aumento da exposição à clozapina e, consequentemente, dos acontecimentos adversos associados, a coadministração deve ser evitada, a não ser que seja possível a consulta a um grupo multidisciplinar para gerir esta utilização de forma segura.
	↑Haloperidol, ↑Risperidona, ↑Tioridazina	É provável que o ritonavir iniba a CYP2D6 e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações de haloperidol, risperidona e tioridazina. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com doses antirretrovirais de ritonavir.
	↑Lurasidona	Devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, é expectável que as concentrações de lurasidona aumentem. A administração concomitante com lurasidona é contraindicada (ver secção 4.3).

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
	↑Pimozida	É provável que a coadministração de ritonavir resulte no aumento das concentrações plasmáticas de pimozida e é, portanto, contraindicada (ver secção 4.3).
	↑Quetiapina	Devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, é expectável que as concentrações de quetiapina aumentem. A administração concomitante de Paxlovid e quetiapina é contraindicada, uma vez que pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina (ver secção 4.3).
Medicamentos usados na hiperplasia benigna da próstata	↑Silodosina	A coadministração é contraindicada devido ao potencial para hipotensão postural (ver secção 4.3).
Agonistas β2 (longa duração de ação)	↑Salmeterol	O ritonavir inibe a CYP3A4 e, como resultado, é expectável um aumento acentuado das concentrações plasmáticas de salmeterol, resultando num aumento do risco de acontecimentos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal. Por conseguinte, deve evitar-se a utilização concomitante com Paxlovid.
Antagonistas dos canais de cálcio	↑Amlodipina, ↑Diltiazem, ↑Felodipina, ↑Nicardipina, ↑Nifedipina ↑Verapamilo	O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético ou como agente antirretroviral inibe a CYP3A4 e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmática dos antagonistas dos canais de cálcio. Deve consultar-se uma equipa multidisciplinar para obter orientações sobre a melhor forma de gerir a interação medicamentosa através de redução da dose ou mesmo descontinuação temporária do antagonista dos canais de cálcio quando coadministrado com Paxlovid. Além disso, se for coadministrado, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente quanto a

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
		efeitos terapêuticos e adversos durante a coadministração. Consultar os RCMs individuais dos antagonistas dos canais de cálcio para mais informações.
	↑Lercanidipina	Dado o risco de aumento significativo da exposição à lercanidipina e, consequentemente, dos acontecimentos adversos associados, a coadministração deve ser evitada, a não ser que seja possível a consulta a um grupo multidisciplinar para gerir esta utilização de forma segura.
Medicamentos cardiovasculares	↑Aliscireno	Evitar a utilização concomitante com Paxlovid.
	↑Cilostazol	Recomenda-se o ajuste da dose de cilostazol. Consultar o RCM de cilostazol para mais informações.
	Clopidogrel	A codaministração com clopidogrel poderá diminuir os níveis do metabolito ativo do clopidogrel. Evitar a utilização concomitante com Paxlovid.
	↑Eplerenona	A coadministração com eplerenona é contraindicada devido ao potencial para hipercaliemia (ver secção 4.3).
	↑Ivabradina	A coadministração com ivabradina é contraindicada devido ao potencial para bradicardia e distúrbios da condução (ver secção 4.3).
	↑Ticagrelor	Dado o risco de aumento significativo da exposição ao ticagrelor e, consequentemente, dos acontecimentos adversos associados, a coadministração deve ser evitada, a não ser que seja possível a consulta a um grupo multidisciplinar para gerir esta utilização de forma segura.

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
Potenciadores do regulador da condutância transmembranar da fibrose quística	↑Elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor, ↑Ivacaftor, ↑Tezacaftor/ivacaftor	Reduzir a dose quando coadministrados com Paxlovid. Consultar os RCMs individuais para mais informações.
	Lumacaftor/ivacaftor	A coadministração é contraindicada devido a uma potencial perda de resposta virológica e possível resistência (ver secção 4.3).
Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP4)	↑Saxagliptina	Recomenda-se o ajuste da dose de saxagliptina para 2,5 mg uma vez por dia.
Antagonistas da endotelina	↑Bosentano	A coadministração de bosentano e ritonavir resultou num aumento das concentrações máximas (C_{max}) e AUC do bosentano no estado estacionário. Evitar a utilização concomitante com Paxlovid. Consultar o RCM do bosentano para mais informações.
	↑Riociguat	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A e da glicoproteína-P pelo ritonavir. A coadministração de riociguat com Paxlovid não é recomendada (consultar o RCM do riociguat).
Derivados ergotamínicos	↑ Di-hidroergotamina, ↑ Ergonovina, ↑ Ergotamina, ↑ Metilergonovina	É provável que a coadministração de ritonavir resulte num aumento das concentrações plasmáticas de derivados ergotamínicos e é, portanto, contraindicada (ver secção 4.3).
Medicamentos modificadores da motilidade gástrica	↑Cisaprida	Aumento das concentrações plasmáticas de cisaprida, levando ao aumento do risco de arritmias graves por parte deste agente, sendo, assim, a sua utilização concomitante com Paxlovid contraindicada (ver secção 4.3).
Preparação à base de plantas	Hipericão	Devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e da redução dos efeitos clínicos do nirmatrelvir e ritonavir, a utilização de Paxlovid e preparações à base de plantas que contêm hipericão

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
		(*Hypericum perforatum*) é, assim, contraindicada (ver secção 4.3).
Inibidores da redutase do HMG-CoA	↑Lovastatina, Simvastatina	É expectável que os inibidores da redutase do HMG-CoA que são altamente dependentes do metabolismo pela CYP3A, tais como a lovastatina e a sinvastatina, tenham concentrações plasmáticas significativamente aumentadas quando coadministrados com ritonavir administrado em dose elevada de acordo com a sua utilização anterior como agente antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. Uma vez que concentrações aumentadas de lovastatina e de sinvastatina podem predispor os doentes a miopatias, incluindo rabdomiólise, a associação destes medicamentos com ritonavir é contraindicada (ver secção 4.3).
	↑Atorvastatina, Rosuvastatina (31%, 112%)*	A atorvastatina é menos dependente da CYP3A para o metabolismo. Embora a eliminação da rosuvastatina não dependa da CYP3A, foi notificada uma elevação da exposição à rosuvastatina com a coadministração de ritonavir. O mecanismo desta interação não é claro, mas poderá ser o resultado da inibição do transportador. Quando administrados com ritonavir doseado como potenciador farmacocinético ou como agente antirretroviral, devem ser administradas as doses mais baixas possíveis de atorvastatina ou de rosuvastatina.

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
	↑Fluvastatina, Pravastatina	Embora não sejam dependentes da CYP3A para o metabolismo, a exposição à pravastatina e à fluvastatina poderá estar aumentada devido à inibição de transportadores. Considerar a descontinuação temporária da pravastatina e da fluvastatina durante o tratamento com Paxlovid.
Contracetivos hormonais	↓Etinilestradiol (40%, 32%)	Devido a reduções nas concentrações de etinilestradiol, métodos contracetivos de barreira ou outros métodos contracetivos não hormonais devem ser considerados com a utilização concomitante com Paxlovid e até um ciclo menstrual após a interrupção de Paxlovid. É provável que o ritonavir altere o perfil de hemorragia uterina e reduza a eficácia dos contracetivos que contêm estradiol.
Imunossupressores	↑Voclosporina	A coadministração é contraindicada devido ao potencial para nefrotoxicidade aguda e/ou crónica (ver secção 4.3).
Imunossupressores	Inibidores da calcineurina: ↑Ciclosporina, ↑Tacrolímus Inibidores do mTOR: ↑Everolímus, ↑Sirolímus	O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético inibe a CYP3A4 e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas de ciclosporina, everolímus, sirolímus e tacrolímus. Esta coadministração deve apenas ser considerada com uma monitorização cuidadosa e regular das concentrações sanguíneas de imunossupressores, para reduzir a dose do imunossupressor de acordo com as normas orientadoras mais recentes e para evitar uma sobre-exposição e subsequente aumento das reações adversas graves dos imunossupressores. É importante que a monitorização cuidadosa e regular

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
		seja feita não apenas durante a coadministração com Paxlovid, mas também após o tratamento com Paxlovid. Como geralmente recomendado para gerir interações medicamentosas, é necessário a consulta a um grupo multidisciplinar para gerir a complexidade desta coadministração (ver secção 4.4).
Inibidores das Janus cinases (JAK)	↑Tofacitinib	Recomenda-se o ajuste da dose de tofacitinib. Consultar o RCM de tofacitinib para mais informações.
	↑Upadacitinib	As recomendações posológicas para a coadministração de upadacitinib e Paxlovid dependem da indicação de upadacitinib. Consultar o RCM de upadacitinib para mais informações.
Medicamentos modificadores dos lípidos	↑Lomitapida	Os inibidores da CYP3A4 aumentam a exposição da lomitapida, com os inibidores fortes a aumentarem a exposição aproximadamente 27 vezes. Devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, é expectável que as concentrações de lomitapida aumentem. A utilização concomitante de Paxlovid com lomitapida é contraindicada (consultar o RCM da lomitapida) (ver secção 4.3).
Medicamentos usados na enxaqueca	↑Eletriptano	A coadministração de eletriptano, pelo menos, nas 72 horas a seguir à administração de Paxlovid é contraindicada devido ao potencial para reações adversas graves, incluindo acontecimentos cardiovasculares e cerebrovasculares (ver secção 4.3).
	↑Rimegepant	Evitar a utilização concomitante com Paxlovid.

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
Antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides	↑Finerenona	A coadministração é contraindicada devido ao potencial para reações adversas graves, incluindo hipercaliemia, hipotensão e hiponatremia (ver secção 4.3).
Antagonistas dos recetores muscarínicos	↑Darifenacina	Dado o risco de aumento significativo da exposição à darifenacina e, consequentemente, dos acontecimentos adversos associados, a coadministração deve ser evitada, a não ser que seja possível a consulta a um grupo multidisciplinar para gerir esta utilização de forma segura.
	↑Solifenacina	Dado o risco de aumento significativo da exposição à solifenacina e, consequentemente, dos acontecimentos adversos associados, a coadministração deve ser evitada, a não ser que seja possível a consulta a um grupo multidisciplinar para gerir esta utilização de forma segura.
Agentes antipsicóticos	↑Aripiprazol, ↑Brexpiprazol	Recomenda-se o ajuste da dose de aripiprazol e brexpiprazol. Consultar os RCMs do aripiprazol ou do brexpiprazol para mais informações.
	↑Cariprazina	A coadministração é contraindicada devido à exposição plasmática aumentada à cariprazina e aos seus metabolitos ativos (ver secção 4.3).
Antagonistas dos opioides	↑Naloxegol	A coadministração é contraindicada devido ao potencial para sintomas de privação de opioides (ver secção 4.3).
Inibidores da fosfodiesterase (PDE5)	↑Avanafil (13 vezes, 2,4 vezes), ↑Sildenafil (11vezes, 4 vezes), ↑Tadalafil (124%, ↔), ↑Vardenafil (49 vezes, 13 vezes)	A utilização concomitante de avanafil, sildenafil, tadalafil e vardenafil com Paxlovid é contraindicada (ver secção 4.3).

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
Sedativos/hipnóticos	↑Alprazolam (2,5 vezes, ↔)	O metabolismo do alprazolam é inibido após a introdução do ritonavir. É necessário ter cuidado durante os primeiros dias em que o alprazolam é coadministrado com ritonavir administrado em dose elevada de acordo com a sua utilização anterior como agente antirretroviral ou como potenciador farmacocinético, antes de se desenvolver a indução do metabolismo do alprazolam.
	↑Buspirona	O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético ou como agente antirretroviral inibe a CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas da buspirona. Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando a buspirona é administrada concomitantemente com ritonavir.
	↑Clorazepato, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam,	É provável que a coadministração de ritonavir resulte no aumento das concentrações plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam e flurozepam e é, portanto, contraindicada (ver secção 4.3).

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
	↑Midazolam oral (1330%, 268%)* e midazolam parentérico	O midazolam é extensamente metabolizado pela CYP3A4. A coadministração com Paxlovid pode causar um grande aumento na concentração de midazolam. É expectável que as concentrações plasmáticas de midazolam sejam significativamente superiores quando o midazolam é administrado por via oral. Portanto, a coadministração de Paxlovid com midazolam administrado oralmente é contraindicada (ver secção 4.3), e deve proceder-se com precaução com a coadministração de Paxlovid e midazolam parentérico. Dados sobre a utilização concomitante de midazolam parentérico com outros inibidores da protéase sugerem um possível aumento de 3 a 4 vezes dos níveis plasmáticos de midazolam. Se Paxlovid for coadministrado com midazolam parentérico, tal deve ser feito numa unidade de cuidados intensivos (UCI) ou num ambiente semelhante que assegure uma monitorização clínica rigorosa e o controlo médico apropriado em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado o ajuste da dose de midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.
	↑Triazolam (> 20 vezes, 87%)	É provável que a coadministração de ritonavir resulte no aumento das concentrações plasmáticas de triazolam e é, portanto, contraindicada (ver secção 4.3).
Sedativos	↑Zolpidem (28%, 22%)	O zolpidem e o ritonavir podem ser coadministrados com uma monitorização cuidadosa dos efeitos sedativos excessivos.
Cessação tabágica	↓Bupropiom (22%, 21%)	O bupropiom é principalmente metabolizado pela CYP2B6. É expectável que a administração concomitante de bupropiom com doses repetidas de ritonavir diminua os níveis de bupropiom. Pensa-se

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
		redução progressiva da dose durante um período mais longo.
	↑Dexametasona	O ritonavir doseado como potenciador farmacocinético ou como agente antirretroviral inibe a CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas da dexametasona. Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando a dexametasona é administrada concomitantemente com ritonavir.
	↑Prednisolona (28%, 9%)	Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando a prednisolona é administrada concomitantemente com ritonavir. A AUC do metabolito

Tabela 2: Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamentos dentro da classe (alteração da AUC, alteração da C_{max})	Comentários clínicos
		prednisolona aumentou 37% e 28% após 4 e 14 dias de ritonavir, respetivamente.
Terapêutica de substituição da hormona tiroideia	Levotiroxina	Foram notificados casos pós-comercialização que indicaram uma potencial interação entre medicamentos que contêm ritonavir e a levotiroxina. A hormona estimulante da tiroide (TSH) deve ser monitorizada em doentes tratados com levotiroxina, pelo menos, no primeiro mês após o início e/ou fim do tratamento com ritonavir.
Antagonistas dos recetores da vasopressina	↑Tolvaptano	A coadministração é contraindicada devido ao potencial para desidratação, hipovolemia e hipercaliemia (ver secção 4.3).

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferase; AUC=área sob a curva; ND = não determinado
* Resultados de estudos de interação medicamentosa realizados com Paxlovid (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

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

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de Paxlovid em mulheres grávidas.

Dados em animais com nirmatrelvir demonstraram toxicidade do desenvolvimento em coelhos (peso corporal fetal diminuído), mas não em ratos (ver secção 5.3).

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

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

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

Amamentação

Nirmatrelvir e ritonavir são excretados no leite materno (ver secção 5.2).

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos de nirmatrelvir e ritonavir nos recém-nascidos/lactentes amamentados ou na produção de leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Paxlovid e, como medida de precaução, durante 48 horas após a conclusão do tratamento.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento com Paxlovid (300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir) foram disgeusia (4,6%), diarreia (3,0%), cefaleia (1,2%) e vómitos (1,2%).

Lista tabelada das reações adversas

O perfil de segurança do medicamento baseia-se em reações adversas notificadas em ensaios clínicos e em notificações espontâneas.

As reações adversas na Tabela 3 estão listadas por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências definem-se da seguinte forma: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100), raras (≥ 1/10 000, < 1/1000) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Tabela 3: Reações adversas com Paxlovid

Classe de sistemas de órgãos	Categoria de frequência	Reações adversas
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade
	Raras	Anafilaxia

Tabela 3: Reações adversas com Paxlovid

Classe de sistemas de órgãos	Categoria de frequência	Reações adversas
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Disgeusia, cefaleia
Vasculopatias	Pouco frequentes	Hipertensão arterial
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, vómitos, náuseas
	Pouco frequentes	Dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupção cutânea*
	Raras	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, prurido*
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Raras	Mal-estar geral

* Estas reações adversas são também manifestações de uma reação de hipersensibilidade.

Descrição de reações adversas selecionadas

Doentes com compromisso renal grave
Com base em dados limitados de um estudo de Fase 1 em regime aberto, o perfil de segurança de Paxlovid em participantes com compromisso renal grave, incluindo aqueles com necessidade de hemodiálise, foi consistente com o perfil de segurança observado em ensaios clínicos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

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

Atividade antiviral

O nirmatrelvir demonstrou atividade antiviral contra a infeção por SARS-CoV-2 de células epiteliais brônquicas humanas normais diferenciadas (dNHBE), uma linhagem primária de células epiteliais dos alvéolos pulmonares humanos (valor EC_{50} de 61,8 nM e valor EC_{90} de 181 nM) após 3 dias de exposição ao fármaco.

A atividade antiviral do nirmatrelvir contra as subvariantes da Ómicron 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 e XBB.1.5, EG.5, e JN.1 foi avaliada em células Vero E6-TMPRSS2 na presença de um inibidor da gp-P. O nirmatrelvir teve uma mediana do valor de EC_{50} de 88 nM (intervalo: 39-146 nM) contra as subvariantes da Ómicron, refletindo alterações do $EC_{50} \leq 1,8$ vezes relativamente ao isolado USA-WA1/2020.

Além disso, a atividade antiviral do nirmatrelvir contra as variantes SARS-CoV-2 Alfa, Beta, Gama, Delta, Lambda, Mu e Ómicron BA.1 foi avaliada em células *knockout* Vero E6 P-gp. O nirmatrelvir teve uma mediana do valor de EC_{50} de 25 nM (intervalo: 16-141 nM). A variante Beta foi a variante testada menos suscetível, com uma alteração do EC_{50} de 3,7 vezes relativamente ao USA-WA1/2020. As outras variantes tiveram alterações do $EC_{50} \leq 1,1$ vezes relativamente ao USA-WA1/2020.

Resistência antiviral em culturas celulares e ensaios bioquímicos
Foram identificados resíduos da M^{pro} do SARS-CoV-2 potencialmente associados à resistência ao nirmatrelvir utilizando diversos métodos, incluindo seleção de resistência ao SARS-CoV-2, testes de vírus SARS-CoV-2 recombinante com substituições de M^{pro} e ensaios bioquímicos com substituições de aminoácidos da M^{pro} do SARS-CoV-2 recombinante. A Tabela 4 indica as substituições da M^{pro}e combinações de substituições da M^{pro} observadas no SARS-CoV-2 selecionadas pelo nirmatrelvir em cultura celular. As substituições individuais de M^{pro} são listadas independentemente de terem ocorrido isoladamente ou em combinação com outras substituições da M^{pro}. Note-se que as substituições M^{pro} S301P e T304I sobrepõem-se às posições P6 e P3 do local de clivagem nsp5/nsp6 localizado no terminal

C da M^{pro}. As substituições noutros locais de clivagem não foram associadas à resistência ao nirmatrelvir em cultura celular. Desconhece-se o significado clínico destas substituições.

Tabela 4: Substituições de aminoácidos da M^{pro} do SARS-CoV-2 selecionadas pelo nirmatrelvir em cultura celular (com *fold change* EC_{50} > 5)

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)

A maioria das substituições de aminoácidos individuais e algumas das substituições de aminoácidos duplas da M^{pro} identificadas, as quais reduziram a suscetibilidade do SARS-CoV-2 ao nirmatrelvir, resultaram numa alteração < 5 vezes no $EC_{50,}$ em comparação com o SARS-CoV-2 de tipo selvagem. Em geral, as substituições de aminoácidos triplas e algumas duplas da M^{pro} levaram a alterações > 5 vezes no EC_{50} em comparação com o tipo selvagem. É necessário compreender melhor o significado clínico destas substituições.

<u>*Rebound* da carga viral</u>

Foram observados *rebounds* de RNA viral nasal pós-tratamento no Dia 10 e/ou no Dia 14 num subconjunto de participantes que receberam Paxlovid e placebo no EPIC-HR, independentemente dos sintomas de COVID-19. A incidência de *rebound* viral no EPIC-HR ocorreu tanto nos participantes tratados com Paxlovid como nos participantes não tratados (placebo), mas com uma incidência numericamente superior no braço tratado com Paxlovid (6,3% *vs*. 4,2%). Os *rebound*s da carga viral e a recorrência de sintomas de COVID-19 não foram associados a progressão para doença grave, incluindo hospitalização, morte ou o aparecimento de resistência.

<u>Eficácia clínica</u>

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

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

com mAb terapêuticos para a COVID-19) e no conjunto de análise mITT2 (todos os participantes tratados com aparecimento dos sintomas há ≤ 5 dias).

Um total de 2113 participantes foram aleatorizados para receber Paxlovid ou placebo. No início do estudo, a média da idade era de 45 anos, com 12% dos participantes com idade igual ou superior a 65 anos (3% tinham 75 ou mais anos de idade); 51% eram do sexo masculino; 71% eram caucasianos, 4% eram negros ou afro-americanos, 15% eram asiáticos, 41% eram hispânicos ou latinos; 67% dos participantes tinham aparecimento dos sintomas há ≤ 3 dias antes do início do tratamento do estudo; 80% tinham um IMC ≥ 25 kg/m^2 (36% com IMC > 30 kg/m^2); 11% tinham diabetes; menos de 1% da população do estudo tinha imunodeficiência; 49% dos participantes eram serologicamente negativos no início do estudo e 49% eram serologicamente positivos. A carga viral basal média (DP) era de 4,71 $\log_{10}$ cópias/ml (2,89); 27% dos participantes tinham uma carga viral basal > 10^7 (cópias/ml); 6,0% dos participantes tinham recebido ou esperavam receber tratamento com mAb terapêuticos para a COVID-19 no momento da aleatorização e foram excluídos das análises mITT e mITT1. A principal variante de SARS-Cov-2 nos grupos de tratamento foi a Delta (99%), maioritariamente a *clade* 21J.

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

A determinação da eficácia primária baseou-se numa análise interina planeada de 754 participantes na população mITT. A redução do risco estimada foi de -6,5% com um IC não ajustado de 95% de (-9,3%; -3,7%) e com um IC de 95% de (-10,92%; -2,09%) quando ajustado para a multiplicidade. O valor de *p* bilateral foi < 0,0001 com o nível de significância bilateral de 0,002.

A Tabela 5 fornece os resultados do parâmetro de avaliação primário na população da análise mITT1 para a análise completa dos dados no final do estudo.

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

	Paxlovid (N=977)	**Placebo (N=989)**
Hospitalização relacionada com COVID-19 ou morte por qualquer causa até ao Dia 28		
n (%) Redução relativamente ao placebo[a] (IC de 95%), %	9 (0,9%) -5,64 (-7,31; -3,97)	64 (6,5%)
Valor *p*	< 0,0001	
Mortalidade por todas as causas até ao Dia 28, %	0	12 (1,2%)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; COVID-19 = Doença por Coronavírus 2019; mAb = anticorpo monoclonal; mITT1 = Intenção de tratar modificada 1 (todos os participantes aleatorizados para a intervenção no estudo, que tomaram pelo menos uma dose da intervenção do estudo, com pelo menos uma consulta após o início do estudo até ao Dia 28, que, no início do estudo, não tinham recebido, nem esperavam receber, tratamento com mAb terapêutico para a COVID-19 e iniciaram tratamento até 5 dias após o aparecimento dos sintomas de COVID-19).

a. A proporção cumulativa estimada de participantes hospitalizados ou de morte até ao Dia 28 foi calculada para cada grupo de tratamento com o método de *Kaplan-Meier*, no qual os participantes sem hospitalização ou morte até ao Dia 28 foram censurados no momento da descontinuação do estudo.
b. O conjunto de análise foi atualizado após a remoção *post-hoc* dos dados de 133 participantes devido a problemas de qualidade nas BPC.

A redução do risco estimada foi de -6,1% com um IC de 95% de (-8,2%; -4,1%) em participantes doseados até 3 dias após o início dos sintomas, e -4,6% com um IC de 95% de (-7,4%; -1,8%) na subpopulação mITT1 que iniciaram tratamento >3 dias após o início dos sintomas.

Foram observados resultados consistentes nas populações das análises finais mITT e mITT2. Um total de 1318 participantes foi incluído na população da análise mITT. As taxas de acontecimentos foram de 5/671 (0,75%) no grupo sob Paxlovid e de 44/647 (6,80%) no grupo sob placebo.

Tabela 6: Progressão da COVID-19 (hospitalização ou morte) até ao Dia 28 em adultos sintomáticos com risco aumentado de progressão para doença grave; análise do grupo mITT1

	Paxlovid300 mg/100 mg	**Placebo**
Número de doentes	N=977	N=989
Serologia negativa	n=475	n=497
Doentes com hospitalização ou morte[a] (%) Proporção estimada durante 28 dias [IC 95%], % Redução estimada em relação ao placebo (IC95%)	8 (1,7%) 1,72 (0,86; 3,40) -9,79 (-12,86; -6,72)	56 (11,3%) 11,50 (8,97; 14,68)
Serologia positiva	n=490	n=479
Doentes com hospitalização ou morte[a] (%) Proporção estimada durante 28 dias [IC 95%], % Redução estimada em relação ao placebo (IC95%)	1 (0,2%) 0,20 (0,03; 1,44) -1,5 (-2,70; -0,25)	8 (1,7%) 1,68 (0,84; 3,33)

Abreviaturas: IC=Intervalo de confiança; COVID-19 = Doença por Coronavírus 2019; mITT1 = Intenção de tratar modificada 1 (todos os participantes aleatorizados para a intervenção no estudo, que tomaram pelo menos uma dose, que no início do estudo não tinham recebido, nem esperavam receber, tratamento com anticorpos monoclonais para a COVID-19 e iniciaram tratamento até 5 dias após o aparecimento dos sintomas).
A seropositividade foi definida se o resultado num imunoensaio serológico específico com anticorpos para as proteínas virais S ou N fosse positivo.
A diferença entre as proporções nos 2 grupos de tratamento e o seu intervalo de confiança de 95% baseada na aproximação normal dos dados é apresentada.
[a]Hospitalização relacionada com COVID-19 ou morte por qualquer causa.

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

<u>População pediátrica</u>

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de nirmatrelvir/ritonavir foi estudada em participantes saudáveis e em participantes com COVID-19 ligeira a moderada.

O ritonavir é administrado com o nirmatrelvir como um potenciador farmacocinético, resultando em concentrações sistémicas de nirmatrelvir mais elevadas e num tempo de semivida do nirmatrelvir mais longo.

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

Absorção

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

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

Efeito dos alimentos na absorção oral
A administração com uma refeição com elevado teor em gordura aumentou a exposição ao nirmatrelvir (aproximadamente 61% de aumento da C_{max} média e 20% de aumento da AUC_{last} média) relativamente ao jejum após a administração de comprimidos de nirmatrelvir de 300 mg (2 × 150 mg)/ritonavir de 100 mg.

Distribuição

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

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

Biotransformação

Estudos *in vitro* de avaliação do nirmatrelvir sem ritonavir concomitante sugerem que o nirmatrelvir é metabolizado primariamente pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 (CYP). Contudo, a administração de nirmatrelvir com ritonavir inibe o metabolismo do nirmatrelvir. No plasma, a única entidade relacionada com o medicamento que foi observada foi o nirmatrelvir inalterado. Foram observados metabolitos oxidativos menores nas fezes e na urina.

Estudos *in vitro* que utilizaram microssomas hepáticos humanos demonstraram que a CYP3A é a isoforma principal envolvida no metabolismo do ritonavir, embora a CYP2D6 também contribua para a formação do metabolito de oxidação, M–2.

Eliminação

A principal via de eliminação do nirmatrelvir quando é administrado com ritonavir é a excreção renal do fármaco intacto. Aproximadamente 49,6% e 35,3% da dose administrada de 300 mg de nirmatrelvir foram recuperados na urina e nas fezes, respetivamente. O nirmatrelvir foi a entidade predominante relacionada com o medicamento, com pequenas quantidades de metabolitos a surgirem por reações de

hidrólise nas excreções. No plasma, a única entidade relacionada com o fármaco que era quantificável foi o nirmatrelvir inalterado.

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

Populações específicas

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

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

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

Compromisso renal grave, incluindo doentes com necessidade de hemodiálise
A farmacocinética do nirmatrelvir em participantes com COVID-19 ligeira a moderada e compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min) com necessidade de hemodiálise (n = 12) ou sem necessidade de hemodiálise (n = 2) foi avaliada após a administração de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir uma vez no Dia 1, seguido de 150 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir uma vez por dia nos Dias 2 a 5, perfazendo um total de 5 doses.

Durante uma sessão de 4 horas de hemodiálise, cerca de 6,9% da dose de nirmatrelvir foi eliminada através da diálise. A depuração pela hemodiálise foi de 1,83 l/h.

Simulações baseadas em modelos de farmacocinética populacional revelaram que a administração de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir uma vez no Dia 1, seguido de 150 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir uma vez por dia nos Dias 2 a 5 em participantes com compromisso renal grave resultou em exposições, no Dia 1 e no estado estacionário (AUC_{0-24} e C_{max}), comparáveis às observadas em participantes com função renal normal a receber 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir duas vezes por dia durante 5 dias.

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

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

Mães a amamentar
Após 3 doses de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg administradas duas vezes por dia em 8 mulheres lactantes saudáveis, sob condições de alimentação com alto teor de gordura e alto teor calórico, tanto o

nirmatrelvir como o ritonavir foram excretados no leite materno. As proporções estimadas entre leite e plasma para C_{max} e AUC foram 0,27 e 0,26, respetivamente para nirmatrelvir e 0,06 e 0,07, respetivamente para ritonavir.

Estudos de interação realizados com nirmatrelvir/ritonavir

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

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

O efeito na farmacocinética do nirmatrelvir/ritonavir foi avaliado com itraconazol (inibidor da CYP3A) e carbamazepina (indutor da CYP3A). As taxas de teste/referência das médias geométricas ajustadas da AUC_{inf} e da C_{max} para o nirmatrelvir foram de 44,50% e 56,82%, respetivamente, após a coadministração de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir com múltiplas doses orais de carbamazepina. As taxas de teste/referência das médias geométricas ajustadas da AUC_{inf} e da C_{max} para o nirmatrelvir foram de 138,82% e 118,57%, respetivamente, quando nirmatrelvir/ritonavir foi coadministrado com múltiplas doses de itraconazol, em comparação com a administração isolada de nirmatrelvir/ritonavir.

O efeito do nirmatrelvir/ritonavir noutros medicamentos foi avaliado com midazolam (substrato da CYP3A), dabigatrano (substrato da gp-P) e rosuvastatina (substrato da OATP1B1). As taxas de teste/referência das médias geométricas ajustadas da AUC_{inf} e da C_{max} para o midazolam foram de 1430,02% e 368,33%, respetivamente, quando o midazolam foi coadministrado com múltiplas doses de nirmatrelvir/ritonavir, em comparação com a administração isolada de midazolam. As taxas de teste/referência das médias geométricas ajustadas da AUC_{inf} e da C_{max} para o dabigatrano foram de 194,47% e 233,06%, respetivamente, após a administração de dabigatrano com múltiplas doses de nirmatrelvir/ritonavir, em comparação com a administração isolada de dabigatrano. As taxas de teste/referência das médias geométricas ajustadas da AUC_{inf} e da C_{max} para a rosuvastatina foram de 131,18% e 212,44%, respetivamente, após a administração de rosuvastatina com múltiplas doses de nirmatrelvir/ritonavir, em comparação com a administração isolada de rosuvastatina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Nirmatrelvir

Estudos de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade não revelaram risco associado ao nirmatrelvir. Não foram observados efeitos adversos na fertilidade, no desenvolvimento embriofetal ou no desenvolvimento pré- e pós-natal em estudos com ratos. Um estudo em coelhas prenhas mostrou uma

diminuição adversa no peso corporal fetal, mas sem toxicidade materna significativa. A exposição sistémica (AUC_{24}) com a dose máxima sem efeito adverso no peso corporal fetal em coelhos foi estimada ser, aproximadamente, 3 vezes superior à exposição em humanos nas doses terapêuticas recomendadas de Paxlovid.

Não foram realizados estudos carcinogénicos com nirmatrelvir.

Ritonavir

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Nirmatrelvir comprimidos revestido por película

Núcleo do comprimido
Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica
Dióxido de silício coloidal
Fumarato sódico de estearilo

Película de revestimento
Hidroxipropilmetilcelulose (E464)
Dióxido de titânio (E171)

Macrogol/polietilenoglicol(E1521)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Ritonavir comprimidos revestido por película

Núcleo do comprimido
Copovidona
Laurato de sorbitano
Sílica coloidal anidra (E551)
Hidrogenofosfato de cálcio
Fumarato sódico de estearilo

Película de revestimento
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol/polietilenoglicol (E1521)
Hidroxipropilcelulose (E463)
Talco (E553b)
Sílica coloidal anidra (E551)
Polissorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de OPA/Al/PVC.

Blister com doses para duas vezes por dia

Apresentação de 5 blisters, cada um contendo 4 comprimidos de nirmatrelvir e 2 comprimidos de ritonavir, para a dose da manhã e a dose da noite (total de 30 comprimidos).

Blister com doses para uma vez por dia

Apresentação de um blister com 11 comprimidos. O blister contém 6 comprimidos de nirmatrelvir e 5 comprimidos de ritonavir, para a dose uma vez por dia.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

Data da primeira autorização: 28 de janeiro de 2022
Data da última renovação: 28 de novembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2025

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