

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

LEMBAR FAKTA UNTUK PETUGAS PELAYANAN KESEHATAN IZIN PENGGUNAAN DALAM KEADAAN DARURAT PAXLOVID

Badan POM, Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia, telah menerbitkan Izin Penggunaan dalam Keadaan Darurat/*Emergency Use Authorization* (EUA) untuk mengizinkan penggunaan darurat Paxlovid. Paxlovid diindikasikan untuk mengobati COVID-19 pada orang dewasa yang tidak memerlukan oksigen tambahan dan yang berisiko tinggi terjadi progresivitas menuju COVID-19 berat.

Izin Penggunaan Darurat Paxlovid diindikasikan untuk mengobati COVID-19 pada orang dewasa yang tidak memerlukan oksigen tambahan dan yang berisiko tinggi terjadi progresivitas menuju COVID-19 berat.

PEMBERIAN:

Paxlovid adalah tablet nirmatrelvir yang dikemas bersama dengan tablet ritonavir.

Nirmatrelvir harus diberikan bersamaan dengan ritonavir. Jika nirmatrelvir tidak diberikan bersamaan dengan ritonavir, konsentrasi nirmatrelvir dalam plasma yang dihasilkan tidak akan memadai untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan.

Dosis yang dianjurkan adalah 300 mg nirmatrelvir (dua tablet 150 mg) dengan 100 mg ritonavir (satu tablet 100 mg) semuanya diminum bersama-sama dua kali sehari selama 5 hari. Paxlovid harus diberikan segera setelah diperoleh hasil positif untuk pengujian virus SARS-CoV-2 langsung dan dalam 5 hari sejak munculnya gejala.

Kondisi kesehatan yang dikaitkan dengan peningkatan risiko berkembangnya penyakit berat akibat COVID-19 antara lain:

- Usia \geq 60 tahun
- BMI $>$ 25
- Perokok aktif dan memiliki riwayat minimal pernah mengisap 100 batang rokok
- Penyakit immunosupresif atau penggunaan obat-obatan yang melemahkan sistem imun untuk waktu yang lama
- Penyakit paru kronis
- Hipertensi
- Penyakit kardiovaskular
- Diabetes melitus tipe 1 atau 2
- Penyakit ginjal kronis
- Penyakit sel bulan sabit

Paxlovid dapat diminum sesudah atau sebelum makan. Tablet harus ditelan utuh dan tidak boleh dikunyah, dipatahkan, atau digerus.

Dosis yang terlewat harus diminum sesegera mungkin dan dalam waktu 8 jam sejak waktu yang dijadwalkan, sementara jadwal pemberian dosis normal harus tetap dilanjutkan. Jika lebih dari 8 jam telah berlalu, dosis yang terlewat tidak boleh diminum dan pengobatan harus dilanjutkan sesuai dengan jadwal pemberian dosis normal.

Jika pasien perlu menjalani rawat inap akibat COVID-19 berat atau kritis setelah dimulainya pengobatan dengan Paxlovid, pasien harus menyelesaikan rangkaian pengobatan 5 hari penuh atas kebijakan petugas layanan kesehatannya.

Lihat Informasi Peresepan EUA Lengkap untuk petunjuk lengkap seputar dosis, pemberian, dan penyiapan.

Petugas layanan kesehatan harus mengirimkan laporan tentang semua kesalahan pengobatan dan SEMUA KEJADIAN MERUGIKAN SERIUS yang berkaitan dengan Paxlovid.

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Untuk informasi tentang uji klinis yang menguji penggunaan Paxlovid, silakan kunjungi www.clinicaltrials.gov and <https://trialsearch.who.int/>.

PETUNJUK PEMBERIAN

Bagian ini memberikan informasi penting mengenai penggunaan Paxlovid untuk pengobatan coronavirus disease (COVID-19) yang telah dikonfirmasi oleh hasil laboratorium.

KOMPOSISI

Paxlovid adalah tablet nirmatrelvir yang dikemas bersama dengan tablet ritonavir.

Setiap tablet salut selaput nirmatrelvir berwarna merah muda mengandung 150 mg nirmatrelvir.

Setiap tablet salut selaput ritonavir berwarna putih mengandung 100 mg ritonavir.

Eksipien dengan efek yang diketahui

Setiap tablet salut selaput nirmatrelvir 150 mg mengandung 176 mg laktosa.

Eksipien

Nirmatrelvir

Inti tablet:

Mikrokristalin selulosa

Laktosa monohidrat

Kroskarmelosa natrium

Koloidal silikon dioksida

Natrium stearil fumarat

Salut selaput:

Hipromelosa (E464)

Titanium dioksida (E171)

Makrogol (E1521)

Besi oksida merah (E172)

Ritonavir

Inti tablet:

Kopovidon

Sorbitan laurat

Silika koloidal anhidrat (E551)

Kalsium hidrogen fosfat anhidrat

Natrium stearil fumarat

Salut selaput:

Hipromelosa (E464)

Titanium dioksida (E171)

Makrogol (E1521)

Hidroksipropil selulosa (E463)

Talk (E553b)

Silika koloidal anhidrat (E551)

Polisorbat 80 (E433)

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

INDIKASI

Paxlovid diindikasikan untuk mengobati COVID-19 pada orang dewasa yang tidak memerlukan oksigen tambahan dan yang berisiko tinggi terjadi progresivitas menuju COVID-19 berat.

KONTRAINDIKASI

Paxlovid dikontraindikasikan pada pasien:

- dengan riwayat hipersensitif yang signifikan secara klinis terhadap zat aktif (nirmatrelvir/ritonavir) atau terhadap eksipien apa pun yang tercantum dalam bagian **KOMPOSISI**.
- dengan gangguan hati berat.
- dengan gangguan ginjal berat.

Paxlovid juga dikontraindikasikan dengan produk medisinal yang sangat bergantung pada CYP3A untuk pembersihannya dan dengan produk yang kenaikan konsentrasi dalam plasmanya dikaitkan dengan reaksi serius dan/atau mengancam jiwa. Paxlovid juga dikontraindikasikan dengan produk medisinal yang merupakan penginduksi CYP3A kuat sehingga penurunan konsentrasi nirmatrelvir/ritonavir dalam plasma yang signifikan dapat dikaitkan dengan potensi hilangnya respons virologis dan kemungkinan munculnya resistensi.

Tabel 1: Produk medisinal yang dikontraindikasikan untuk digunakan bersama dengan nirmatrelvir/ritonavir

Kelas produk medisinal	Produk medisinal dalam kelas	Keterangan klinis
Interaksi yang menghasilkan peningkatan konsentrasi produk medisinal yang diberikan bersamaan karena Paxlovid menghambat jalur metabolik CYP3A4 produk tersebut		
Antagonis alfa 1-adrenoreseptor	alfuzosin	Peningkatan konsentrasi alfuzosin dalam plasma dapat menyebabkan hipotensi berat.
Analgesik	petidin, piroksikam, propoksifen	Peningkatan konsentrasi norpetidin, piroksikam, dan propoksifen dalam plasma dapat menyebabkan depresi pernapasan serius atau abnormalitas hematologi.
Antiangina	ranolazin	Potensi peningkatan konsentrasi ranolazin dalam plasma dapat menyebabkan reaksi serius dan/atau mengancam jiwa.
Antikanker	neratinib	Peningkatan konsentrasi neratinib dalam plasma yang dapat meningkatkan potensi reaksi serius dan/atau mengancam jiwa termasuk hepatotoksitas.
	venetoclax	Peningkatan konsentrasi venetoclax dalam plasma yang dapat meningkatkan risiko sindrom lisis tumor pada saat inisiasi dosis dan selama fase titrasi dosis.
Antiaritmia	amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kuinidin	Potensi peningkatan konsentrasi amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, dan kuinidin dalam plasma dapat menyebabkan aritmia atau efek merugikan lainnya yang bersifat serius.
Antibiotik	asam fusidat	Peningkatan konsentrasi asam fusidat dan ritonavir dalam plasma.

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Tabel 1: Produk medisinal yang dikontraindikasikan untuk digunakan bersama dengan nirmatrelvir/ritonavir

Kelas produk medisinal	Produk medisinal dalam kelas	Keterangan klinis
Antigout	kolkisin	Peningkatan konsentrasi kolkisin dalam plasma dapat menyebabkan reaksi serius dan/atau mengancam jiwa pada pasien dengan gangguan ginjal dan/atau hati.
Antihistamin	astemizol, terfenadin	Peningkatan konsentrasi astemizol dan terfenadin dalam plasma dapat menyebabkan aritmia serius yang dipicu oleh obat-obat tersebut.
Antipsikotik/neuroleptik	lurasidon, pimozid, klozapin	Peningkatan konsentrasi lurasidon, pimozid, dan klozapin dalam plasma dapat menyebabkan reaksi serius dan/atau mengancam jiwa.
	kuetiapin	Peningkatan konsentrasi kuetiapin dalam plasma dapat menyebabkan koma.
Turunan ergot	dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Peningkatan konsentrasi turunan ergot dapat dalam plasma menyebabkan toksisitas ergot akut, termasuk vasospasme dan iskemia.
Agen motilitas GI	cisaprid	Peningkatan konsentrasi cisaprid dalam plasma dapat meningkatkan risiko aritmia serius yang disebabkan oleh obat ini.
Agen modifikasi lipid	Penghambat HMG-CoA reduktase	Peningkatan konsentrasi lovastatin dan simvastatin dalam plasma dapat menyebabkan peningkatan risiko miopati, termasuk rhabdomyolysis.
	Penghambat protein transfer trigliserida mikrosomal (MTTP)	
Penghambat PDE5	avanafil, vardenafil	Peningkatan konsentrasi avanafil dan vardenafil dalam plasma.
	sildenafil (Revatio®) jika digunakan untuk hipertensi arteri paru (PAH)	Peningkatan konsentrasi sildenafil dalam plasma dapat menyebabkan abnormalitas penglihatan, hipotensi, ereksi berkepanjangan, dan pingsan.
Sedatif/hipnotik	klonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam oral ^a	Peningkatan konsentrasi klonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, dan midazolam oral dalam plasma dapat meningkatkan risiko sedasi yang ekstrem dan depresi pernapasan.
Antikanker	apalutamid	Penurunan konsentrasi nirmatrelvir/ritonavir dalam plasma dapat menyebabkan hilangnya respons virologis dan kemungkinan munculnya resistansi.
Interaksi yang menyebabkan menurunnya konsentrasi nirmatrelvir/ritonavir karena produk medisinal yang diberikan bersamaan tersebut menginduksi jalur metabolik CYP3A4 dari Paxlovid		

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Tabel 1: Produk medisinal yang dikontraindikasikan untuk digunakan bersama dengan nirmatrelvir/ritonavir

Kelas produk medisinal	Produk medisinal dalam kelas	Keterangan klinis
Antikonvulsan	karbamazepin ^a , fenobarbital, fenitoin	Penurunan konsentrasi nirmatrelvir/ritonavir dalam plasma dapat menyebabkan hilangnya respons virologis dan kemungkinan munculnya resistansi.
Antimikobakteri	rifampin	Potensi penurunan konsentrasi nirmatrelvir/ritonavir dalam plasma dapat menyebabkan hilangnya respons virologis dan kemungkinan munculnya resistansi.
Produk herbal	St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Potensi penurunan konsentrasi nirmatrelvir/ritonavir dalam plasma dapat menyebabkan hilangnya respons virologis dan kemungkinan munculnya resistansi.

a. Lihat Sifat farmakokinetik, Penelitian interaksi yang dilakukan dengan nirmatrelvir/ritonavir.

DOSIS DAN PEMBERIAN

Paxlovid harus dikelola oleh tenaga kesehatan sesuai dengan resep yang valid dari dokter.

Paxlovid adalah tablet nirmatrelvir yang dikemas bersama dengan tablet ritonavir.

Nirmatrelvir harus diberikan bersamaan dengan ritonavir. Jika nirmatrelvir tidak diberikan bersamaan dengan ritonavir, konsentrasi nirmatrelvir dalam plasma yang dihasilkan tidak akan memadai untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan.

Posologi

Dosis yang dianjurkan adalah 300 mg nirmatrelvir (dua tablet 150 mg) dengan 100 mg ritonavir (satu tablet 100 mg) semuanya diminum bersama-sama dua kali sehari selama 5 hari. Paxlovid harus diberikan segera setelah diperoleh hasil positif untuk pengujian virus SARS-CoV-2 langsung dan dalam 5 hari sejak munculnya gejala.

Kondisi kesehatan yang dikaitkan dengan peningkatan risiko berkembangnya penyakit berat akibat COVID-19 antara lain:

- Usia ≥ 60 tahun
- BMI > 25
- Perokok aktif dan memiliki riwayat minimal pernah mengisap 100 batang rokok
- Penyakit immunosupresif atau penggunaan obat-obatan yang melemahkan sistem imun untuk waktu yang lama
- Penyakit paru kronis
- Hipertensi
- Penyakit kardiovaskular
- Diabetes melitus tipe 1 atau 2
- Penyakit ginjal kronis
- Penyakit sel bulan sabit

Paxlovid dapat diminum sesudah atau sebelum makan. Tablet harus ditelan utuh dan tidak boleh dikunyah, dipatahkan, atau digerus.

Dosis yang terlewat harus diminum sesegera mungkin dan dalam waktu 8 jam sejak waktu yang dijadwalkan, sementara jadwal pemberian dosis normal harus tetap dilanjutkan. Jika lebih dari 8 jam

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

telah berlalu, dosis yang terlewat tidak boleh diminum dan pengobatan harus dilanjutkan sesuai dengan jadwal pemberian dosis normal.

Jika pasien perlu menjalani rawat inap akibat COVID-19 berat atau kritis setelah dimulainya pengobatan dengan Paxlovid, pasien harus menyelesaikan rangkaian pengobatan 5 hari penuh atas kebijakan petugas layanan kesehatannya.

Populasi khusus

Populasi anak-anak

Keamanan dan efikasi Paxlovid pada pasien anak-anak berusia di bawah 18 tahun masih belum ditetapkan.

Pasien Lanjut Usia

Tidak ada penyesuaian dosis yang saat ini dianjurkan untuk pasien lanjut usia.

Gangguan ginjal

Tidak ada penyesuaian dosis yang diperlukan untuk pasien dengan gangguan ginjal ringan.

Pada pasien dengan gangguan ginjal sedang, dosis Paxlovid harus dikurangi menjadi nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg (masing-masing 1 tablet) dua kali sehari selama 5 hari. Tablet nirmatrelvir yang tersisa harus dibuang sesuai dengan persyaratan setempat.

Paxlovid tidak dianjurkan untuk pasien dengan gangguan ginjal berat atau gagal ginjal karena dosis yang sesuai masih belum ditetapkan (lihat **Sifat farmakokinetik**).

Gangguan hati

Tidak diperlukan penyesuaian dosis Paxlovid untuk pasien dengan gangguan hati ringan (Child-Pugh Kelas A) atau sedang (Child-Pugh Kelas B).

Tidak ada data farmakokinetik atau keamanan yang tersedia terkait penggunaan nirmatrelvir atau ritonavir pada subjek dengan gangguan hati berat (Child-Pugh Kelas C), sehingga Paxlovid dikontraindikasikan untuk pasien dengan gangguan hati berat.

Terapi bersamaan dengan regimen yang mengandung ritonavir atau cobicistat

Tidak diperlukan penyesuaian dosis; dosis Paxlovid adalah 300 mg/100 mg dua kali sehari selama 5 hari.

Pasien yang didiagnosis dengan infeksi virus imunodefisiensi manusia (HIV) atau virus hepatitis C (HCV) yang menerima regimen yang mengandung ritonavir atau cobicistat harus melanjutkan pengobatan mereka sesuai indikasi.

PERINGATAN KHUSUS DAN TINDAKAN PENCEGAHAN DALAM PENGGUNAAN

Risiko reaksi merugikan serius akibat interaksi dengan produk medisinal lainnya

Inisiasi Paxlovid yang merupakan penghambat CYP3A, pada pasien yang menerima produk medisinal yang dimetabolisme oleh CYP3A atau inisiasi produk medisinal yang dimetabolisme oleh CYP3A pada pasien yang sudah menerima Paxlovid, dapat meningkatkan konsentrasi produk medisinal dalam plasma yang dimetabolisme oleh CYP3A.

Inisiasi produk medisinal yang menghambat atau menginduksi CYP3A masing-masing dapat meningkatkan atau menurunkan konsentrasi Paxlovid.

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Interaksi ini dapat menyebabkan:

- Reaksi merugikan yang signifikan secara klinis dan berpotensi menyebabkan kejadian yang berat, mengancam jiwa, atau fatal akibat paparan yang lebih besar terhadap produk medisinal yang diberikan bersamaan.
- Reaksi merugikan yang signifikan secara klinis akibat paparan yang lebih besar terhadap Paxlovid.
- Hilangnya efek terapeutik Paxlovid dan kemungkinan berkembangnya resistansi virus.

Lihat Tabel 1 untuk produk medisinal yang dikontraindikasikan untuk digunakan bersama dengan nirmatrelvir/ritonavir (lihat **KONTRAINDIKASI**) dan Tabel 2 untuk potensi interaksi signifikan dengan produk medisinal lainnya (lihat **INTERAKSI DENGAN PRODUK MEDISINAL LAINNYA DAN BENTUK INTERAKSI LAINNYA**). Potensi adanya interaksi dengan produk medisinal lainnya perlu dipertimbangkan sebelum dan selama terapi Paxlovid; produk medisinal yang diberikan bersamaan harus ditinjau selama menjalani terapi Paxlovid dan pasien harus diawasi untuk melihat adanya reaksi merugikan yang terkait dengan produk medisinal yang diberikan bersamaan. Risiko interaksi dengan obat-obatan yang diberikan bersamaan selama periode pengobatan 5 hari untuk Paxlovid harus ditimbang terhadap risiko jika Paxlovid tidak diberikan.

Hepatotoksitas

Kenaikan transaminase hepatic, hepatitis klinis, dan penyakit kuning telah dialami oleh pasien yang menerima ritonavir. Oleh karena itu, diperlukan kehati-hatian saat memberikan Paxlovid kepada pasien yang sebelumnya menderita penyakit hati, abnormalitas enzim hati, atau hepatitis.

Resistansi HIV

Karena nirmatrelvir diberikan bersamaan dengan ritonavir, maka ada kemungkinan risiko berkembangnya resistansi HIV-1 terhadap penghambat protease HIV pada individu dengan infeksi HIV-1 yang tidak terkontrol atau tidak terdiagnosis.

Eksipien

Tablet nirmatrelvir mengandung laktosa. Pasien dengan penyakit keturunan yang langka seperti intoleransi terhadap galaktosa, defisiensi laktase total, atau malabsorpsi glukosa-galaktosa tidak boleh meminum obat ini.

Masing-masing tablet nirmatrelvir dan ritonavir mengandung kurang dari 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, sehingga pada dasarnya bisa dikatakan 'bebas natrium'.

INTERAKSI DENGAN PRODUK MEDISINAL LAINNYA DAN BENTUK INTERAKSI LAINNYA

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) adalah penghambat CYP3A dan dapat meningkatkan konsentrasi produk medisinal dalam plasma yang dimetabolisme terutama oleh CYP3A. Produk medisinal yang dimetabolisme secara ekstensif oleh CYP3A dan memiliki metabolisme lintas pertama yang tinggi tampaknya paling rentan terhadap peningkatan paparan yang besar jika diberikan bersamaan dengan nirmatrelvir/ritonavir. Dengan demikian, pemberian nirmatrelvir/ritonavir bersamaan dengan produk medisinal yang sangat bergantung pada CYP3A untuk pembersihannya dan yang peningkatan konsentrasi dalam plasmanya dikaitkan dengan kejadian serius dan/atau mengancam jiwa dalam hal ini dikontraindikasikan (lihat Tabel 1, bagian **KONTRAINDIKASI**).

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Hasil penelitian *in vitro* menunjukkan nirmatrelvir bisa jadi merupakan penginduksi CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, dan CYP2C9. Relevansi klinisnya masih belum diketahui. Berdasarkan data *in vitro*, nirmatrelvir memiliki potensi rendah dalam menghambat BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, dan OCT2. Ada kemungkinan nirmatrelvir menghambat MDR1, MATE1, OCT1, dan OATP1B1 pada konsentrasi yang relevan secara klinis.

Ritonavir memiliki afinitas yang tinggi untuk beberapa isoform sitokrom P450 (CYP) dan bisa jadi menghambat oksidasi dengan urutan peringkat berikut: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir juga memiliki afinitas yang tinggi untuk P-glikoprotein (P-gp) dan dapat menghambat transporter ini. Ritonavir dapat menginduksi glukuronidasi dan oksidasi oleh CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, dan CYP2C19 sehingga meningkatkan biotransformasi sebagian produk medisinal yang dimetabolisme oleh jalur ini dan dapat menyebabkan penurunan paparan sistemik terhadap produk medisinal tersebut, yang dapat menurunkan atau mempersingkat efek terapeutiknya.

Pemberian bersamaan dengan substrat CYP3A4 lainnya yang dapat menyebabkan potensi interaksi yang signifikan hanya dapat dipertimbangkan jika manfaatnya melebihi risikonya (lihat Tabel 2).

Nirmatrelvir/ritonavir adalah substrat CYP3A. Oleh karena itu, produk medisinal yang menginduksi CYP3A dapat menurunkan konsentrasi nirmatrelvir dan ritonavir dalam plasma serta mengurangi efek terapeutik Paxlovid.

Produk medisinal yang tercantum dalam Tabel 1 (bagian **KONTRAINDIKASI**) dan Tabel 2 merupakan pemandu dan tidak dianggap sebagai daftar lengkap untuk semua produk medisinal yang mungkin berinteraksi dengan nirmatrelvir/ritonavir. Petugas layanan kesehatan harus membaca referensi yang sesuai untuk mendapatkan informasi yang komprehensif.

Tabel 2: Interaksi dengan produk medisinal lain dan bentuk interaksi lainnya

Kelas produk medisinal	Produk medisinal (Perubahan AUC, Perubahan C _{maks})	Keterangan klinis
Antagonis α ₁ -adrenoreseptor	↑alfuzosin	Peningkatan konsentrasi alfuzosin dalam plasma dapat menyebabkan hipotensi berat sehingga dikontraindikasikan. (Lihat KONTRAINDIKASI).
Turunan amfetamin	↑metilfenidat, ↑deksamfetamin	Dosis ritonavir yang diberikan sebagai obat antiretrovirus kemungkinan akan menghambat CYP2D6 dan akibatnya diperkirakan akan meningkatkan konsentrasi amfetamin beserta turunannya. Dianjurkan untuk melakukan pemantauan saksama terhadap efek merugikan jika obat-obatan ini diberikan bersamaan dengan Paxlovid.
Analgesik	↑buprenorfin (57%, 77%), ↑norbuprenorfin (33%, 108%)	Peningkatan kadar buprenorfin dan metabolit aktifnya dalam plasma tidak menyebabkan perubahan farmakodinamik yang signifikan secara klinis dalam populasi pasien yang toleran terhadap opioid. Oleh karena itu, penyesuaian dosis buprenorfin mungkin tidak diperlukan jika keduanya diberikan bersamaan.
	↑petidin, ↑piroksikam, ↑propoksifen	Peningkatan konsentrasi norpetidin, piroksikam, dan propoksifen dalam plasma dapat menyebabkan depresi pernapasan serius atau abnormalitas hematologi (lihat KONTRAINDIKASI).

Nama Generik: Nirmatrelovir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Tabel 2: Interaksi dengan produk medisinal lain dan bentuk interaksi lainnya

Kelas produk medisinal	Produk medisinal (Perubahan AUC, Perubahan C _{maks})	Keterangan klinis
	<p>↑fentanyl</p> <p>↓metadon (36%, 38%)</p> <p>↓morfin</p>	<p>Dosis ritonavir yang diberikan sebagai penguat farmakokinetik akan menghambat CYP3A4 dan akibatnya diperkirakan akan meningkatkan konsentrasi fentanyl dalam plasma. Dianjurkan untuk melakukan pemantauan saksama terhadap efek terapeutik dan efek merugikan (termasuk depresi pernapasan) jika fentanyl diberikan bersamaan dengan ritonavir.</p> <p>Peningkatan dosis metadon bisa jadi diperlukan jika diberikan bersamaan dengan ritonavir yang diberikan sebagai penguat farmakokinetik akibat induksi glukuronidasi. Penyesuaian dosis perlu dipertimbangkan berdasarkan respons klinis pasien terhadap terapi metadon.</p> <p>Kadar morfin dapat menurun akibat adanya induksi glukuronidasi oleh ritonavir yang diberikan bersamaan sebagai penguat farmakokinetik.</p>
Antiangina	↑ranolazin	Akibat penghambatan CYP3A oleh ritonavir, konsentrasi ranolazin diperkirakan mengalami peningkatan. Pemberian bersamaan dengan ranolazin dikontraindikasikan (lihat KONTRAINDIKASI).
Antiaritmia	<p>↑amiodaron, ↑dronedaron, ↑flekainid, ↑propafenon, ↑kuinidin</p> <p>↑digoksin</p>	<p>Jika diberikan bersamaan dengan ritonavir kemungkinan akan menyebabkan peningkatan konsentrasi amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, dan kuinidin dalam plasma sehingga dikontraindikasikan (lihat KONTRAINDIKASI).</p> <p>Interaksi ini dapat disebabkan oleh modifikasi efluks digoksin yang dimediasi P-gp oleh ritonavir yang diberikan sebagai penguat farmakokinetik.</p>
Antiasma	↓teofilin (43%, 32%)	Peningkatan dosis teofilin mungkin perlu dilakukan jika diberikan bersamaan dengan ritonavir, akibat adanya induksi CYP1A2.
Agen antikanker	<p>↑afatinib</p> <p>↑abemaciclib</p>	<p>Konsentrasi dalam serum dapat meningkat akibat penghambatan Protein Resistensi Kanker Payudara (BCRP) dan P-gp oleh ritonavir. Sejauh mana peningkatan AUC dan C_{maks} bergantung pada waktu pemberian ritonavir. Diperlukan kehati-hatian saat memberikan afatinib bersama Paxlovid (lihat informasi produk afatinib). Amati terjadinya ADR yang berhubungan dengan afatinib.</p> <p>Konsentrasi dalam serum dapat meningkat akibat penghambatan CYP3A4 oleh ritonavir. Pemberian abemaciclib dan Paxlovid secara bersamaan harus dihindari. Jika pemberian</p>

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Tabel 2: Interaksi dengan produk medisinal lain dan bentuk interaksi lainnya

Kelas produk medisinal	Produk medisinal (Perubahan AUC, Perubahan C _{maks})	Keterangan klinis
	<p>↑apalutamid</p> <p>↑ceritinib</p> <p>↑dasatinib, ↑nilotinib, ↑vinkristin, ↑vinblastin</p> <p>↑encorafenib</p> <p>↑fostamatinib</p>	<p>secara bersamaan dinilai tidak dapat dihindari, lihat informasi produk abemaciclib untuk penyesuaian dosis yang dianjurkan. Amati terjadinya ADR yang berhubungan dengan abemasiklib.</p> <p>Apalutamid adalah penginduksi CYP3A4 sedang hingga kuat dan dapat menyebabkan penurunan paparan Nirmatrelvir/ritonavir serta berpotensi menghilangkan respons virologis. Di samping itu, konsentrasi apalutamid dalam serum dapat meningkat jika diberikan bersamaan dengan ritonavir sehingga menimbulkan potensi kejadian merugikan serius, termasuk kejang. Penggunaan Paxlovid bersamaan dengan apalutamid dikontraindikasikan.</p> <p>Konsentrasi ceritinib dalam serum dapat meningkat akibat penghambatan CYP3A dan P-gp oleh ritonavir. Diperlukan kehati-hatian saat memberikan ceritinib bersama Paxlovid. Lihat informasi produk ceritinib untuk penyesuaian dosis yang dianjurkan. Amati terjadinya ADR yang berhubungan dengan seritinib.</p> <p>Konsentrasi dalam serum dapat meningkat jika diberikan bersamaan dengan ritonavir sehingga menimbulkan potensi peningkatan insiden kejadian merugikan.</p> <p>Konsentrasi encorafenib dalam serum dapat meningkat jika diberikan bersamaan dengan ritonavir yang dapat meningkatkan risiko toksisitas, termasuk risiko kejadian tidak diinginkan serius seperti interval QT memanjang. Pemberian encorafenib dan ritonavir secara bersamaan harus dihindari. Jika manfaatnya dinilai melebihi risikonya dan ritonavir harus digunakan, pasien harus diawasi secara ketat untuk memastikan keselamatannya.</p> <p>Pemberian fostamatinib bersamaan dengan ritonavir dapat meningkatkan paparan R406 metabolit fostamatinib sehingga menimbulkan kejadian merugikan yang berhubungan dengan dosis seperti hepatotoksitas, neutropenia, hipertensi, atau diare. Lihat informasi produk fostamatinib untuk penurunan dosis yang dianjurkan jika muncul kejadian seperti itu.</p>

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Tabel 2: Interaksi dengan produk medisinal lain dan bentuk interaksi lainnya

Kelas produk medisinal	Produk medisinal (Perubahan AUC, Perubahan C _{maks})	Keterangan klinis
	<p>↑ibrutinib</p> <p>↑neratinib</p> <p>↑venetoclax</p>	<p>Konsentrasi ibrutinib dalam serum dapat meningkat akibat penghambatan CYP3A oleh ritonavir, sehingga menyebabkan peningkatan risiko toksisitas termasuk risiko sindrom lisis tumor. Pemberian ibrutinib dan ritonavir secara bersamaan harus dihindari. Jika manfaatnya dinilai melebihi risikonya dan ritonavir harus digunakan, kurangi dosis ibrutinib menjadi 140 mg dan awasi pasien secara ketat untuk melihat adanya toksisitas.</p> <p>Konsentrasi dalam serum dapat meningkat akibat penghambatan CYP3A4 oleh ritonavir. Penggunaan neratinib dan Paxlovid secara bersamaan dikontraindikasikan akibat adanya potensi reaksi serius dan/atau mengancam jiwa termasuk hepatotoksitas (lihat KONTRAINDIKASI).</p> <p>Konsentrasi dalam serum dapat meningkat akibat penghambatan CYP3A oleh ritonavir, sehingga menyebabkan peningkatan risiko sindrom lisis tumor pada inisiasi dosis dan selama fase peningkatan dosis bertahap (lihat KONTRAINDIKASI dan lihat informasi produk venetoclax). Untuk pasien yang telah menyelesaikan fase peningkatan dosis bertahap dan sedang menjalani dosis harian venetoclax yang stabil, kurangi dosis venetoclax sebesar minimal 75% jika digunakan bersama dengan penghambat CYP3A kuat (lihat informasi produk venetoclax untuk petunjuk pemberian dosis).</p>
Antikoagulan	<p>↑apiksaban, ↑dabigatran^a (194%, 233%)</p> <p>↑rivaroksaban (153%, 53%)</p> <p>↑vorapaxar</p>	<p>Potensi peningkatan konsentrasi apiksaban dan dabigatran yang dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan. Lihat Informasi produk apiksaban dan dabigatran untuk informasi lebih lanjut.</p> <p>Penghambatan CYP3A dan P-gp menyebabkan peningkatan kadar dalam plasma dan efek farmakodinamik rivaroksaban yang dapat mengakibatkan peningkatan risiko perdarahan. Oleh karena itu, penggunaan ritonavir tidak dianjurkan pada pasien yang menerima rivaroksaban.</p> <p>Konsentrasi dalam serum dapat meningkat akibat penghambatan CYP3A oleh ritonavir. Pemberian vorapaxar dan Paxlovid secara bersamaan tidak dianjurkan (lihat informasi produk vorapaxar).</p>

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Tabel 2: Interaksi dengan produk medisinal lain dan bentuk interaksi lainnya

Kelas produk medisinal	Produk medisinal (Perubahan AUC, Perubahan C _{maks})	Keterangan klinis
	warfarin, ↑↓S-warfarin (9%, 9%), ↓↔R-warfarin (33%)	Induksi CYP1A2 dan CYP2C9 menyebabkan penurunan kadar R-warfarin sementara sedikit efek farmakokinetik teramati pada S-warfarin jika diberikan bersamaan dengan ritonavir. Penurunan kadar R-warfarin dapat menyebabkan penurunan antikoagulasi, sehingga dianjurkan untuk melakukan pemantauan parameter antikoagulasi jika diberikan bersamaan dengan ritonavir.
Antikonvulsan	karbamazepin ^a ↓divalproex, ↓lamotrigin, ↓fenitoin	Karbamazepin adalah penginduksi CYP3A4 kuat dan dapat menyebabkan penurunan paparan nirmatrelvir dan ritonavir serta berpotensi menghilangkan respons virologis. Penggunaan karbamazepin dan Paxlovid secara bersamaan dikontraindikasikan (lihat KONTRAINDIKASI). Dosis ritonavir yang diberikan sebagai penguat farmakokinetik menginduksi oksidasi oleh CYP2C9 dan glukuronidasi dan akibatnya diperkirakan menurunkan konsentrasi antikonvulsan dalam plasma. Dianjurkan untuk melakukan pemantauan saksama terhadap kadar dalam serum atau efek terapeutik jika obat-obatan ini diberikan bersamaan dengan ritonavir. Fenitoin dapat menurunkan kadar ritonavir dalam serum.
Antidepresan	↑amitriptilin, ↑fluoksetin, ↑imipramin, ↑nortriptilin, ↑paroksetin, ↑sertraline ↑desipramin (145%, 22%)	Dosis ritonavir yang diberikan sebagai obat antiretrovirus kemungkinan akan menghambat CYP2D6 dan akibatnya diperkirakan akan meningkatkan konsentrasi imipramin, amitriptilin, nortriptilin, fluoksetin, paroksetin, atau sertraline. Dianjurkan untuk melakukan pemantauan saksama terhadap efek terapeutik dan efek merugikan jika obat-obatan ini diberikan bersamaan dengan dosis antiretrovirus ritonavir. AUC dan C _{maks} dari metabolit 2-hidroksi mengalami penurunan masing-masing 15% dan 67%. Dianjurkan untuk menurunkan dosis desipramin jika diberikan bersamaan dengan ritonavir.
Antigout	↑kolkisin	Konsentrasi kolkisin diperkirakan meningkat jika diberikan bersamaan dengan ritonavir. Interaksi obat yang mengancam jiwa dan berakibat fatal telah dilaporkan pada pasien yang menjalani pengobatan dengan kolkisin dan ritonavir (penghambatan CYP3A4 dan P-gp). Penggunaan kolkisin dan Paxlovid secara bersamaan dikontraindikasikan (lihat KONTRAINDIKASI).

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Tabel 2: Interaksi dengan produk medisinal lain dan bentuk interaksi lainnya

Kelas produk medisinal	Produk medisinal (Perubahan AUC, Perubahan C _{maks})	Keterangan klinis
Antihistamin	<p>↑feksofenadin</p> <p>↑loratadin</p>	<p>Ritonavir dapat memodifikasi efluks feksofenadin yang dimediasi P-gp jika diberikan sebagai penguat farmakokinetik yang menyebabkan peningkatan konsentrasi feksofenadin.</p> <p>Ritonavir yang diberikan sebagai penguat farmakokinetik akan menghambat CYP3A dan akibatnya diperkirakan akan meningkatkan konsentrasi loratadin dalam plasma. Dianjurkan untuk melakukan pemantauan saksama terhadap efek terapeutik dan efek merugikan jika loratadin diberikan bersamaan dengan ritonavir.</p>
Antiinfeksi	<p>↑asam fusidat</p> <p>↑rifabutin (4 kali lipat, 2,5 kali lipat) ↑metabolit 25-<i>O</i>-desasetil rifabutin (38 kali lipat, 16 kali lipat)</p> <p>rifampisin</p> <p>↓vorikonazol (39%, 24%)</p> <p>↑ketokonazol (3,4 kali lipat, 55%)</p> <p>↑itronazol^a, ↑eritromisin</p>	<p>Jika diberikan bersamaan dengan ritonavir kemungkinan akan menyebabkan peningkatan konsentrasi asam fusidat dan ritonavir dalam plasma sehingga dikontraindikasikan (lihat KONTRAINDIKASI).</p> <p>Akibat kenaikan besar AUC rifabutin, maka penurunan dosis rifabutin menjadi 150 mg sebanyak 3 kali per minggu dapat diindikasikan jika diberikan bersamaan dengan ritonavir sebagai penguat farmakokinetik.</p> <p>Rifampisin adalah penginduksi CYP3A4 kuat dan dapat menyebabkan penurunan paparan nirmatrelvir/ritonavir serta berpotensi menghilangkan respons virologis. Penggunaan rifampisin dan Paxlovid secara bersamaan dikontraindikasikan (lihat KONTRAINDIKASI).</p> <p>Vorikonazol yang diberikan bersamaan dengan dosis ritonavir sebagai penguat farmakokinetik harus dihindari, kecuali jika penilaian manfaat/risiko bagi pasien membenarkan penggunaan vorikonazol.</p> <p>Ritonavir menghambat metabolisme ketokonazol yang dimediasi CYP3A. Akibat adanya peningkatan insiden reaksi merugikan pada sistem gastrointestinal dan hepatic, penurunan dosis ketokonazol perlu dipertimbangkan jika diberikan bersamaan dengan ritonavir.</p> <p>Ritonavir yang diberikan sebagai penguat farmakokinetik akan menghambat CYP3A4 dan akibatnya diperkirakan akan meningkatkan konsentrasi itronazol dan eritromisin dalam plasma. Dianjurkan untuk melakukan pemantauan saksama terhadap efek terapeutik</p>

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Tabel 2: Interaksi dengan produk medisinal lain dan bentuk interaksi lainnya

Kelas produk medisinal	Produk medisinal (Perubahan AUC, Perubahan C _{maks})	Keterangan klinis
	<p>↓atovakuon</p> <p>↑bedakuilin</p> <p>delamanid</p> <p>↑klaritromisin (77%, 31%) ↓metabolit 14-OH klaritromisin (100%, 99%)</p>	<p>dan efek merugikan jika eritromisin atau itrakonazol diberikan bersamaan dengan ritonavir.</p> <p>Ritonavir yang diberikan sebagai penguat farmakokinetik akan menginduksi glukuronidasi dan akibatnya diperkirakan akan menurunkan konsentrasi atovakuon dalam plasma. Dianjurkan untuk melakukan pemantauan saksama terhadap kadar dalam serum atau efek terapeutik jika atovakuon diberikan bersamaan dengan ritonavir.</p> <p>Tidak ada penelitian interaksi yang tersedia dengan ritonavir saja. Akibat adanya risiko kejadian merugikan yang terkait dengan bedakuilin, pemberian bersamaan harus dihindari. Jika manfaatnya melebihi risikonya, pemberian bedakuilin bersamaan dengan ritonavir harus dilakukan dengan hati-hati. Dianjurkan untuk melakukan pemantauan elektrokardiogram dan pemantauan transaminase yang lebih sering (lihat informasi produk bedakuilin)</p> <p>Tidak ada penelitian interaksi yang tersedia dengan ritonavir saja. Dalam sebuah penelitian interaksi obat pada sukarelawan yang sehat terhadap delamanid 100 mg dua kali sehari dan lopinavir/ritonavir 400/100 mg dua kali sehari selama 14 hari, paparan metabolit delamanid DM-6705 meningkat 30%. Akibat adanya risiko QTc memanjang yang terkait dengan DM-6705, jika pemberian delamanid dan ritonavir secara bersamaan dianggap perlu, dianjurkan untuk melakukan pemantauan EKG yang sangat sering selama periode penuh pengobatan dengan delamanid (lihat PERINGATAN KHUSUS DAN TINDAKAN PENCEGAHAN DALAM PENGGUNAAN dan lihat informasi produk delamanid).</p> <p>Karena besarnya jendela terapeutik dari klaritromisin, maka penurunan dosis tidak perlu dilakukan pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Dosis klaritromisin lebih dari 1 g setiap hari tidak boleh diberikan bersamaan dengan ritonavir yang diberikan sebagai penguat farmakokinetik. Untuk pasien dengan gangguan ginjal, penurunan dosis klaritromisin harus dipertimbangkan: untuk pasien dengan bersihan kreatinin 30 hingga 60 ml/menit, maka dosisnya harus diturunkan sebesar 50%,</p>

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Tabel 2: Interaksi dengan produk medisinal lain dan bentuk interaksi lainnya

Kelas produk medisinal	Produk medisinal (Perubahan AUC, Perubahan C _{maks})	Keterangan klinis
	sulfametoksazol/trimetoprim	<p>untuk pasien dengan bersihan kreatinin kurang dari 30 ml/menit, maka dosisnya harus diturunkan sebesar 75%.</p> <p>Tidak diperlukan perubahan dosis sulfametoksazol/trimetoprim jika diberikan bersamaan dengan terapi ritonavir.</p>
Penghambat protease anti-HIV	<p>↑amprenavir (64%, 5 kali lipat)</p> <p>↑atazanavir (86%, 11 kali lipat)</p> <p>↑darunavir (14 kali lipat)</p> <p>↑fosamprenavir (2,4 kali lipat, 11 kali lipat) (diukur sebagai amprenavir)</p>	<p>Ritonavir meningkatkan kadar amprenavir dalam serum akibat adanya penghambatan CYP3A4. Untuk informasi lebih lanjut, dokter harus merujuk pada informasi produk untuk amprenavir.</p> <p>Ritonavir meningkatkan kadar atazanavir dalam serum akibat adanya penghambatan CYP3A4. Untuk informasi lebih lanjut, dokter harus merujuk pada informasi produk untuk atazanavir.</p> <p>Ritonavir meningkatkan kadar darunavir dalam serum akibat adanya penghambatan CYP3A. Darunavir harus diberikan bersama dengan ritonavir untuk memastikan efek terapeutiknya. Untuk informasi lebih lanjut, lihat informasi produk untuk darunavir.</p> <p>Ritonavir meningkatkan kadar amprenavir dalam serum (dari fosamprenavir) akibat adanya penghambatan CYP3A4. Fosamprenavir harus diberikan bersama dengan ritonavir untuk memastikan efek terapeutiknya. Untuk informasi lebih lanjut, dokter harus merujuk pada informasi produk untuk fosamprenavir.</p>
Anti-HIV	<p>↑efavirenz (21%)</p> <p>↑maraviroc (161%, 28%)</p> <p>↓raltegravir (16%, 1%)</p> <p>↓zidovudin (25%, ND)</p>	<p>Frekuensi reaksi merugikan yang lebih tinggi (misalnya pusing, mual, parestesia) dan abnormalitas laboratorium (peningkatan enzim hati) telah teramati saat efavirenz diberikan bersamaan dengan ritonavir.</p> <p>Ritonavir meningkatkan kadar maraviroc dalam serum akibat adanya penghambatan CYP3A. Maraviroc dapat diberikan bersama dengan ritonavir untuk meningkatkan paparan maraviroc. Untuk informasi lebih lanjut, lihat informasi produk untuk maraviroc.</p> <p>Pemberian ritonavir dan raltegravir secara bersamaan dapat menyebabkan sedikit penurunan kadar raltegravir</p> <p>Ritonavir dapat menginduksi glukuronidasi zidovudin, sehingga menyebabkan sedikit</p>

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Tabel 2: Interaksi dengan produk medisinal lain dan bentuk interaksi lainnya

Kelas produk medisinal	Produk medisinal (Perubahan AUC, Perubahan C_{maks})	Keterangan klinis
		penurunan kadar zidovudin. Perubahan dosis seharusnya tidak diperlukan.
Antipsikotik	<p>↑klozapin, ↑pimozid</p> <p>↑haloperidol, ↑risperidon, ↑thioridazin</p> <p>↑lurasidone</p> <p>↑kuetiapin</p>	<p>Jika diberikan bersamaan dengan ritonavir kemungkinan akan menyebabkan peningkatan konsentrasi klozapin atau pimozid dalam plasma sehingga dikontraindikasikan (lihat KONTRAINDIKASI).</p> <p>Ritonavir kemungkinan akan menghambat CYP2D6 dan akibatnya diperkirakan akan meningkatkan konsentrasi haloperidol, risperidon, dan thioridazin. Dianjurkan untuk melakukan pemantauan saksama terhadap efek terapeutik dan efek merugikan jika obat-obatan ini diberikan bersamaan dengan dosis antiretrovirus ritonavir.</p> <p>Akibat penghambatan CYP3A oleh ritonavir, konsentrasi lurasidone diperkirakan mengalami peningkatan. Pemberian bersamaan dengan lurasidone dikontraindikasikan (lihat KONTRAINDIKASI).</p> <p>Akibat penghambatan CYP3A oleh ritonavir, konsentrasi kuetiapin diperkirakan mengalami peningkatan. Pemberian Paxlovid dan kuetiapin secara bersamaan dikontraindikasikan karena dapat meningkatkan toksisitas terkait kuetiapin (lihat KONTRAINDIKASI).</p>
agonis β_2 (kerja lambat)	↑salmeterol	Ritonavir menghambat CYP3A4 dan akibatnya diperkirakan terjadi peningkatan konsentrasi salmeterol dalam plasma yang signifikan. Oleh karena itu, penggunaan secara bersamaan tidak dianjurkan.
Antagonis saluran kalsium	↑amlodipin, ↑diltiazem, ↑nifedipin	Ritonavir yang diberikan sebagai penguat farmakokinetik atau obat antiretroviral akan menghambat CYP3A4 dan akibatnya diperkirakan akan meningkatkan konsentrasi antagonis saluran kalsium dalam plasma. Dianjurkan untuk melakukan pemantauan saksama terhadap efek terapeutik dan efek merugikan jika obat-obatan ini diberikan bersamaan dengan ritonavir.
Antagonis Endotelin	<p>↑bosentan</p> <p>↑riociguat</p>	<p>Pemberian bosentan dan ritonavir secara bersamaan dapat meningkatkan C_{maks} dan AUC dari bosentan keadaan tunak (steady state).</p> <p>Konsentrasi dalam serum dapat meningkat akibat penghambatan CYP3A dan P-gp oleh ritonavir. Pemberian riociguat dan Paxlovid secara bersamaan tidak dianjurkan (lihat informasi produk riociguat).</p>

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Tabel 2: Interaksi dengan produk medisinal lain dan bentuk interaksi lainnya

Kelas produk medisinal	Produk medisinal (Perubahan AUC, Perubahan C _{maks})	Keterangan klinis
Turunan Ergot	↑dihidroergotamin, ↑ergonovin, ↑ergotamin, ↑metilergonovin	Jika diberikan bersamaan dengan ritonavir kemungkinan akan menyebabkan peningkatan konsentrasi turunan ergot dalam plasma sehingga dikontraindikasikan (lihat KONTRAINDIKASI)
Antivirus Kerja Langsung HCV	↑glecaprevir/pibrentasvir	Konsentrasi dalam serum dapat meningkat akibat penghambatan P-gp, BCRP, dan OATP1B oleh ritonavir. Pemberian glecaprevir/pibrentasvir dan Paxlovid secara bersamaan tidak dianjurkan akibat meningkatnya risiko kenaikan ALT yang berhubungan dengan peningkatan paparan glecaprevir.
HMG Co-A Reduktase	<p>↑lovastatin, ↑simvastatin</p> <p>↑atorvastatin, ↑fluvastatin, ↑pravastatin, ↑rosuvastatin,</p>	<p>Penghambat HMG-CoA reduktase yang sangat bergantung pada metabolisme CYP3A, seperti lovastatin dan simvastatin, diperkirakan telah meningkatkan konsentrasi dalam plasma secara signifikan jika diberikan bersamaan dengan ritonavir sebagai obat antiretrovirus atau sebagai penguat farmakokinetik. Karena peningkatan konsentrasi lovastatin dan simvastatin cenderung menyebabkan pasien mengalami miopati, termasuk rhabdomyolysis, maka kombinasi produk medisinal ini dengan ritonavir dikontraindikasikan (lihat KONTRAINDIKASI).</p> <p>Metabolisme atorvastatin kurang bergantung pada CYP3A. Sementara eliminasi rosuvastatin tidak bergantung pada CYP3A, kenaikan paparan rosuvastatin pernah dilaporkan saat diberikan bersamaan dengan ritonavir. Mekanisme interaksi ini masih belum jelas, tetapi bisa jadi disebabkan oleh penghambatan transporter. Jika digunakan bersama ritonavir yang diberikan sebagai penguat farmakokinetik atau sebagai obat antiretrovirus, dosis atorvastatin atau rosuvastatin harus diberikan serendah mungkin. Metabolisme pravastatin dan fluvastatin tidak bergantung pada CYP3A, dan diperkirakan tidak terjadi interaksi dengan ritonavir. Jika pengobatan dengan penghambat HMG-CoA reduktase diindikasikan, dianjurkan menggunakan pravastatin atau fluvastatin.</p>
Kontrasepsi Hormonal	↓etinilestradiol (40%, 32%)	Akibat penurunan konsentrasi etinil estradiol, kontrasepsi penghalang atau metode kontrasepsi nonhormonal lainnya perlu dipertimbangkan jika digunakan bersamaan dengan ritonavir yang diberikan sebagai obat antiretrovirus atau sebagai penguat farmakokinetik. Ritonavir kemungkinan akan mengubah profil perdarahan rahim dan mengurangi efektivitas kontrasepsi yang mengandung estradiol.

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Tabel 2: Interaksi dengan produk medisinal lain dan bentuk interaksi lainnya

Kelas produk medisinal	Produk medisinal (Perubahan AUC, Perubahan C _{maks})	Keterangan klinis
Imunosupresan	↑siklosporin, ↑takrolimus, ↑everolimus	Ritonavir yang diberikan sebagai penguat farmakokinetik atau obat antiretrovirus akan menghambat CYP3A4 dan akibatnya diperkirakan akan meningkatkan konsentrasi siklosporin, takrolimus, atau everolimus dalam plasma. Dianjurkan untuk melakukan pemantauan saksama terhadap efek terapeutik dan efek merugikan jika obat-obatan ini diberikan bersamaan dengan ritonavir.
Agen modifikasi lipid	↑lomitapid	Penghambat CYP3A4 meningkatkan paparan lomitapid, dengan penghambat kuat yang meningkatkan paparan sekitar 27 kali lipat. Akibat penghambatan CYP3A oleh ritonavir, konsentrasi lomitapid diperkirakan mengalami peningkatan. Penggunaan Paxlovid dan lomitapid secara bersamaan dikontraindikasikan (lihat informasi produk untuk lomitapid) (lihat KONTRAINDIKASI).
Penghambat Fosfodiesterase (PDE5)	↑avanafil (13 kali lipat, 2,4 kali lipat) ↑sildenafil (11 kali lipat, 4 kali lipat) ↑tadalafil (124%, ↔) ↑vardenafil (49 kali lipat, 13 kali lipat)	Penggunaan avanafil dan Paxlovid secara bersamaan dikontraindikasikan (lihat KONTRAINDIKASI). Penggunaan sildenafil untuk mengobati disfungsi ereksi bersamaan dengan ritonavir yang diberikan sebagai obat antiretrovirus atau sebagai penguat farmakokinetik harus dilakukan dengan hati-hati dan dosis sildenafil tidak boleh melebihi 25 mg dalam 48 jam. Penggunaan sildenafil dan Paxlovid secara bersamaan dikontraindikasikan pada pasien hipertensi arteri paru (lihat KONTRAINDIKASI). Penggunaan tadalafil untuk mengobati disfungsi ereksi bersamaan dengan ritonavir yang diberikan sebagai obat antiretrovirus atau sebagai penguat farmakokinetik harus dilakukan dengan hati-hati pada dosis yang tidak melebihi 10 mg tadalafil setiap 72 jam dengan meningkatkan pemantauan terhadap reaksi merugikan. Penggunaan vardenafil dan Paxlovid secara bersamaan dikontraindikasikan (lihat KONTRAINDIKASI).
Sedatif/hipnotik	↑klonazepam, ↑diazepam, ↑estazolam, ↑flurazepam	Jika diberikan bersamaan dengan ritonavir kemungkinan akan menyebabkan peningkatan konsentrasi klonazepam, diazepam, estazolam, dan flurazepam dalam plasma, sehingga dikontraindikasikan (lihat KONTRAINDIKASI).

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Tabel 2: Interaksi dengan produk medisinal lain dan bentuk interaksi lainnya

Kelas produk medisinal	Produk medisinal (Perubahan AUC, Perubahan C _{maks})	Keterangan klinis
	<p>↑midazolam oral (1430%, 368%) dan parenteral^a</p> <p>↑triazolam (> 20 kali lipat, 87%)</p> <p>↓petidin (62%, 59%), ↑metabolit norpetidin (47%, 87%)</p> <p>↑alprazolam (2,5 kali lipat, ↔)</p> <p>↑buspiron</p>	<p>Midazolam dimetabolisme secara ekstensif oleh CYP3A4. Pemberian secara bersamaan dengan Paxlovid dapat menyebabkan peningkatan besar konsentrasi midazolam. Konsentrasi midazolam dalam plasma diperkirakan akan jauh lebih tinggi jika midazolam diberikan secara oral. Oleh karena itu, Paxlovid tidak boleh diberikan bersamaan dengan midazolam yang diberikan secara oral (lihat KONTRAINDIKASI), sementara itu diperlukan kehati-hatian saat memberikan Paxlovid bersamaan dengan midazolam parenteral. Data dari penggunaan midazolam parenteral secara bersamaan dengan penghambat protease lainnya menunjukkan adanya kemungkinan peningkatan kadar midazolam dalam plasma sebesar 3–4 kali lipat. Jika Paxlovid diberikan bersamaan dengan midazolam parenteral, tindakan ini harus dilakukan di unit perawatan intensif (ICU) atau lingkungan serupa yang memastikan pemantauan klinis secara ketat serta penatalaksanaan medis yang sesuai jika terjadi depresi pernapasan dan/atau sedasi berkepanjangan. Penyesuaian dosis untuk midazolam harus dipertimbangkan, khususnya jika lebih dari satu dosis midazolam diberikan.</p> <p>Jika diberikan bersamaan dengan ritonavir kemungkinan akan menyebabkan peningkatan konsentrasi triazolam dalam plasma sehingga dikontraindikasikan (lihat KONTRAINDIKASI)</p> <p>Penggunaan petidin dan ritonavir dikontraindikasikan akibat adanya peningkatan konsentrasi metabolit, yaitu norpetidin, yang memiliki aktivitas analgesik dan stimulan sistem saraf pusat (CNS). Kenaikan konsentrasi norpetidin dapat meningkatkan risiko efek CNS (misalnya kejang) (lihat KONTRAINDIKASI).</p> <p>Metabolisme alprazolam terhambat setelah pemberian ritonavir. Diperlukan kehati-hatian selama beberapa hari pertama jika alprazolam diberikan bersama dengan ritonavir yang diberikan sebagai obat antiretrovirus atau sebagai penguat farmakokinetik, sebelum berkembangnya induksi metabolisme alprazolam.</p> <p>Ritonavir yang diberikan sebagai penguat farmakokinetik atau obat antiretrovirus akan</p>

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Tabel 2: Interaksi dengan produk medisinal lain dan bentuk interaksi lainnya

Kelas produk medisinal	Produk medisinal (Perubahan AUC, Perubahan C _{maks})	Keterangan klinis
	↑prednisolon (28%, 9%)	diperkirakan akan meningkatkan konsentrasi deksametason dalam plasma. Dianjurkan untuk melakukan pemantauan saksama terhadap efek terapeutik dan efek merugikan jika deksametason diberikan bersamaan dengan ritonavir. Dianjurkan untuk melakukan pemantauan saksama terhadap efek terapeutik dan efek merugikan jika prednisolon diberikan bersamaan dengan ritonavir. AUC dari metabolit prednisolon meningkat sebesar 37% dan 28% masing-masing setelah 4 dan 14 hari pemberian ritonavir.
Terapi pengganti hormon tiroid	levotiroksin	Telah dilaporkan adanya kasus pascapemasaran yang mengindikasikan potensi interaksi antara produk yang mengandung ritonavir dan levotiroksin. Hormon penstimulasi tiroid (TSH) harus dipantau pada pasien yang diterapi dengan levotiroksin minimal pada bulan pertama setelah dimulainya dan/atau berakhirnya pengobatan dengan ritonavir.

Singkatan: ATL=alanin aminotransferase, AUC= luas area di bawah kurva; C_{maks}= konsentrasi maksimum.

a. Lihat **Sifat farmakokinetik**, Penelitian interaksi yang dilakukan dengan nirmatrelvir/ritonavir.

KESUBURAN, KEHAMILAN, DAN MENYUSUI

Perempuan usia subur/Kontrasepsi pada laki-laki dan perempuan

Tidak ada data manusia mengenai penggunaan Paxlovid selama kehamilan untuk menginformasikan risiko hasil akhir perkembangan janin yang merugikan sehubungan dengan penggunaan obat ini, perempuan usia subur harus menghindari kehamilan selama menjalani pengobatan dengan Paxlovid dan sebagai langkah pencegahan hingga melewati satu siklus menstruasi penuh sesudah pengobatan dengan Paxlovid dihentikan.

Penggunaan ritonavir dapat mengurangi efikasi kontrasepsi hormonal gabungan. Pasien yang menggunakan kontrasepsi hormonal gabungan harus disarankan untuk menggunakan metode kontrasepsi alternatif yang efektif atau metode kontrasepsi penghalang tambahan selama pengobatan dan hingga melewati satu siklus menstruasi lengkap setelah menghentikan Paxlovid (lihat **INTERAKSI DENGAN PRODUK MEDISINAL LAINNYA DAN BENTUK INTERAKSI LAINNYA**).

Kehamilan

Tidak ada data mengenai penggunaan Paxlovid pada ibu hamil. Paxlovid tidak dianjurkan untuk digunakan selama kehamilan dan pada perempuan usia subur yang tidak menggunakan metode kontrasepsi yang efektif.

Tidak ada efek yang berhubungan dengan nirmatrelvir terhadap morfologi janin atau viabilitas embrio-janin pada dosis berapa pun yang diuji pada penelitian toksisitas perkembangan embrio-janin tikus atau kelinci (lihat **Data keamanan praklinis**).

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Sejumlah besar ibu hamil terpapar pada ritonavir selama kehamilan. Data ini sebagian besar mengacu pada paparan ritonavir yang digunakan dalam terapi kombinasi dan bukan pada dosis ritonavir terapeutik, tetapi pada dosis yang lebih rendah sebagai penguat farmakokinetik untuk penghambat protease lainnya, seperti halnya dosis ritonavir yang digunakan untuk nirmatrelvir/ritonavir. Data ini tidak menunjukkan adanya peningkatan jumlah cacat lahir dibandingkan dengan jumlah yang teramati dalam sistem pengawasan cacat lahir berbasis populasi. Data hewan sehubungan dengan penggunaan ritonavir telah menunjukkan adanya toksisitas reproduktif (lihat **Data keamanan praklinis**).

Menyusui

Tidak terdapat data manusia mengenai penggunaan Paxlovid selama menyusui.

Belum diketahui apakah nirmatrelvir turut dikeluarkan bersama air susu ibu atau hewan, dan efeknya terhadap bayi baru lahir/bayi yang menerima ASI, atau efeknya terhadap produksi ASI. Publikasi data terbatas melaporkan bahwa kandungan ritonavir ditemukan di dalam ASI. Tidak terdapat informasi mengenai efek ritonavir terhadap bayi baru lahir/bayi yang diberi ASI atau efek produk medisinal terhadap produksi ASI. Risiko terhadap bayi baru lahir/bayi tidak dapat dikecualikan. Menyusui harus dihentikan selama menjalani pengobatan dengan Paxlovid dan selama 7 hari setelah dosis Paxlovid yang terakhir.

Kesuburan

Tidak terdapat data manusia mengenai efek Paxlovid terhadap kesuburan. Tidak tersedia data manusia mengenai efek nirmatrelvir terhadap kesuburan. Nirmatrelvir tidak menimbulkan efek terhadap kesuburan pada tikus (lihat **Data keamanan praklinis**).

Tidak terdapat data manusia mengenai efek ritonavir terhadap kesuburan. Ritonavir tidak menimbulkan efek terhadap kesuburan pada tikus.

EFEK TERHADAP KEMAMPUAN MENGEMUDI DAN MENGOPERASIKAN MESIN

Tidak terdapat penelitian klinis yang mengevaluasi efek Paxlovid terhadap kemampuan mengemudi dan menggunakan mesin.

EFEK YANG TIDAK DIINGINKAN

Ringkasan profil keselamatan

Keamanan Paxlovid didasarkan pada data dari Penelitian C4671005 (EPIC-HR), uji coba klinik Fase 2/3 acak terkontrol plasebo terhadap peserta dewasa yang tidak dirawat inap dengan diagnosis infeksi SARS-CoV-2 yang dikonfirmasi di laboratorium (lihat **Sifat farmakodinamik**). Sebanyak 2224 peserta dewasa bergejala, berusia minimal 18 tahun yang berisiko tinggi mengalami penyakit COVID-19 bergejala berat menerima setidaknya satu dosis Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) (n=1109) atau plasebo (n=1115). Obat-obatan penelitian harus diminum dua kali sehari selama 5 hari.

Reaksi merugikan dalam kelompok Paxlovid ($\geq 1\%$) yang terjadi dengan frekuensi lebih tinggi dibandingkan dalam kelompok plasebo adalah disgeusia (masing-masing 5,6% dan 0,3%), diare (3,1% dan 1,6%), muntah (1,1% dan 0,8%), dan sakit kepala (1,4% dan 1,3%).

Tabulasi rangkuman reaksi merugikan

Reaksi merugikan dalam Tabel 3 dicantumkan di bawah ini berdasarkan kelas organ sistem dan frekuensi. Frekuensi didefinisikan sebagai berikut: Sangat umum ($\geq 1/10$); umum ($\geq 1/100$ hingga <

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

1/10); tidak umum ($\geq 1/1.000$ hingga $< 1/100$); jarang ($\geq 1/10.000$ hingga $< 1/1.000$); tidak diketahui (frekuensi tidak dapat diestimasi dari data yang tersedia).

Tabel 3: Reaksi merugikan dengan Paxlovid

Kelas organ sistem	Kategori frekuensi	Reaksi merugikan
Kelainan sistem imun	Umum	Hipersensitivitas
Kelainan sistem saraf	Umum	Disgeusia, sakit kepala
Kelainan saluran cerna	Umum	Diare, muntah

Populasi anak-anak

Keamanan dan efikasi Paxlovid pada pasien pediatrik masih belum ditetapkan.

Pelaporan dugaan reaksi merugikan

Tenaga kesehatan, pasien / konsumen disarankan untuk memantau secara ketat kemungkinan ADR di atas terkait dengan penggunaan obat-obatan di atas.

Melaporkan dugaan reaksi merugikan setelah otorisasi produk medisinal merupakan tindakan penting. Melalui langkah ini pemantauan berkelanjutan terhadap keseimbangan manfaat/risiko dari produk medisinal dapat dilakukan. Tenaga kesehatan diminta untuk melaporkan dugaan reaksi merugikan melalui system pelaporan nasional. (lihat **PERSYARATAN WAJIB PEMBERIAN PAXLOVID DENGAN IZIN PENGGUNAAN DARURAT**)

SIFAT FARMAKOLOGIS

Sifat farmakodinamik

Kelompok farmakoterapeutik: Antivirus untuk penggunaan sistemik, antivirus kerja langsung, kode ATC: belum ditetapkan.

Mekanisme kerja

Nirmatrelvir adalah penghambat peptidomimetik protease menyerupai 3C (3CL) pada virus korona, termasuk protease 3CL SARS-CoV-2. Penghambatan protease 3CL mengubah protein yang tidak mampu memproses prekursor poliprotein sehingga mencegah replikasi virus. Nirmatrelvir terbukti merupakan penghambat kuat protease 3CL SARS-CoV-2 ($K_i=0,00311 \mu\text{M}$ atau $\text{IC}_{50}=0,0192 \mu\text{M}$) dalam pemeriksaan enzimatis biokimia.

Ritonavir tidak aktif terhadap protease 3CL SARS-CoV-2. Ritonavir menghambat metabolisme nirmatrelvir yang dimediasi CYP3A, sehingga menghasilkan peningkatan konsentrasi nirmatrelvir dalam plasma.

Aktivitas antivirus

Aktivitas antivirus in vitro

Nirmatrelvir menunjukkan aktivitas antivirus terhadap SARS-CoV-2 yang menginfeksi sel-sel dNHBE, yaitu lapisan sel epitel alveolar paru manusia primer (nilai EC_{50} 61,8 nM dan nilai EC_{90} 181 nM) setelah terpapar obat selama 3 hari. Nirmatrelvir menunjukkan aktivitas antivirus dalam kultur sel (dengan nilai EC_{50} dalam rentang nano molar rendah ≤ 3 kali lipat dibandingkan dengan USA-WA1/2020) terhadap isolat SARS-CoV-2 yang termasuk dalam varian Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621), dan Omicron (B.1.1.529). Varian Beta (B.1.351)

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

adalah varian yang paling tidak rentan yang telah diuji dengan sekitar 3,3 kali lipat penurunan kerentanan jika dibandingkan dengan isolat USA-WA1/2020.

Aktivitas antivirus in vivo

Nirmatrelvir menunjukkan aktivitas antivirus pada model mencit dengan infeksi SAR-CoV-2 yang diadaptasi untuk mencit pada galur mencit BALB/c dan 129. Pemberian nirmatrelvir secara oral dengan dosis 300 mg/kg atau 1.000 mg/kg dua kali sehari yang dimulai 4 jam pascainokulasi atau 1.000 mg/kg dua kali sehari yang dimulai 12 jam pascainokulasi dengan MA10 SARS-CoV-2 menghasilkan penurunan titer virus paru dan indikator penyakit yang dipertajam (penurunan berat badan dan patologi paru) jika dibandingkan dengan hewan yang mendapat perlakuan plasebo.

Resistensi antivirus

Karena nirmatrelvir diberikan bersamaan dengan ritonavir dosis rendah, maka ada kemungkinan risiko berkembangnya resistensi HIV-1 terhadap penghambat protease HIV pada individu dengan infeksi HIV-1 yang tidak terkendali atau tidak terdiagnosis.

Efek farmakodinamik

Elektrofisiologi jantung

Tidak ada efek nirmatrelvir yang relevan secara klinis terhadap interval QTcF yang teramati dalam penelitian buta ganda, acak, terkontrol plasebo, silang terhadap 10 orang dewasa sehat. Model memprediksi batas atas selang kepercayaan (CI) 90% untuk baseline dan estimasi QTcF yang disesuaikan dengan ritonavir adalah 1,96 ms pada konsentrasi lebih tinggi sekitar 4 kali lipat dibandingkan rata-rata konsentrasi puncak keadaan tunak setelah pemberian dosis terapeutik nirmatrelvir/ritonavir sebesar 300 mg/100 mg.

Efikasi klinis dan keamanan

Efikasi Paxlovid didasarkan pada analisis EPIC-HR, suatu penelitian Fase 2/3, acak, buta ganda, terkontrol plasebo pada peserta dewasa bergejala yang tidak dirawat inap dengan diagnosis infeksi SARS-CoV-2 yang dikonfirmasi di laboratorium. Peserta yang memenuhi syarat berusia 18 tahun atau lebih dengan sekurang-kurangnya 1 faktor risiko berikut yang dapat menyebabkan progresi menuju penyakit berat: diabetes, kelebihan berat badan (BMI > 25), penyakit paru kronis (termasuk asma), penyakit ginjal kronis, perokok aktif, penyakit immunosupresif atau pengobatan immunosupresif, penyakit kardiovaskular, hipertensi, penyakit sel bulan sabit, kelainan perkembangan saraf, menderita kanker aktif, ketergantungan teknologi terkait medis, atau berusia 60 tahun atau lebih tanpa memandang adanya komorbiditas. Peserta dengan kemunculan gejala COVID-19 \leq 5 hari diikutsertakan dalam penelitian tersebut.

Peserta diacak (1:1) untuk menerima Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg) atau plasebo secara oral setiap 12 jam selama 5 hari. Penelitian mengecualikan individu dengan riwayat infeksi atau vaksinasi COVID-19 sebelumnya. Titik akhir efikasi primer adalah proporsi peserta dengan rawat inap terkait COVID-19 atau kematian akibat apa pun hingga Hari ke-28. Analisis dilakukan dalam set analisis intent-to-treat yang dimodifikasi (mITT) [semua peserta yang menjalani pengobatan dengan kemunculan gejala \leq 3 hari yang pada baseline tidak menerima atau diperkirakan tidak menerima pengobatan antibodi monoklonal (mAb) terapeutik COVID-19], set analisis mITT1 (semua peserta yang menjalani pengobatan dengan kemunculan gejala \leq 5 hari yang pada baseline tidak menerima atau diperkirakan tidak menerima pengobatan mAb terapeutik COVID-19), dan set analisis mITT2 (semua peserta yang menjalani pengobatan dengan kemunculan gejala \leq 5 hari)..

Sebanyak total 2246 pasien diacak untuk menerima Paxlovid atau plasebo. Pada baseline, rata-rata usianya adalah 46 tahun; 51% laki-laki; 72% Kulit Putih, 5% Kulit Hitam, 45% Hispanik atau Latin dan 14% Asia; 66% peserta mengalami kemunculan gejala \leq 3 hari sejak dimulainya pengobatan

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

penelitian; 47% peserta menunjukkan serologi negatif pada baseline. Rata-rata (SD) muatan virus pada baseline adalah 4,63 log₁₀ salinan/ml (2,87); 26% peserta memiliki muatan virus baseline > 10⁷ (unit); 6,2% peserta menerima atau diperkirakan menerima pengobatan antibodi monoklonal terapeutik COVID-19 pada saat pengacakan dan dikecualikan dari analisis mITT dan mITT1.

Karakteristik demografi dan penyakit pada baseline seimbang antara kelompok Paxlovid dan plasebo.

Tabel 4 mencantumkan hasil titik akhir primer dalam populasi analisis mITT1. Untuk titik akhir primer, penurunan risiko relatif dalam populasi analisis mITT1 untuk Paxlovid dibandingkan dengan plasebo adalah 88% (95% CI: 75%, 94%).

Tabel 4: Efikasi hasil pada orang dewasa dengan COVID-19 tanpa rawat inap yang menerima dosis dalam waktu 5 hari sejak kemunculan gejala yang tidak menerima pengobatan antibodi monoklonal COVID-19 pada baseline (set analisis mITT1)

	NAMA DAGANG (N=1039)	Plasebo (N=1046)
Rawat inap terkait COVID-19 atau kematian karena penyebab apa pun hingga Hari ke-28		
n (%)	8 (0,8%)	66 (6,3%)
Penurunan dibandingkan dengan plasebo ^a [95% CI], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Kematian karena penyebab apa pun hingga Hari ke-28, %	0	12 (1,1%)

Singkatan: CI=selang kepercayaan; COVID-19=Penyakit Virus Korona 2019; mITT=Set analisis intent-to-treat yang dimodifikasi yang mencakup semua peserta yang ditetapkan secara acak ke intervensi penelitian, minum minimal 1 dosis intervensi penelitian, dengan setidaknya 1 kunjungan pasca-baseline hingga Hari ke-28, yang pada baseline tidak menerima atau diperkirakan tidak menerima pengobatan antibodi monoklonal terapeutik COVID-19, dan menerima pengobatan ≤ 5 hari sejak kemunculan gejala COVID-19.

Penentuan efikasi primer didasarkan pada analisis interim yang direncanakan terhadap 774 peserta dalam populasi mITT. Estimasi penurunan risikonya adalah -6,3% dengan 95% CI (-9,0%, -3,6%) dan nilai-p dua sisi < 0,0001.

a. Estimasi proporsi kumulatif peserta yang menjalani rawat inap atau meninggal dunia pada Hari ke-28 dihitung untuk masing-masing kelompok perlakuan dengan menggunakan metode Kaplan-Meier, dengan peserta tanpa status rawat inap dan meninggal dunia hingga Hari ke-28 dikecualikan pada saat penghentian studi.

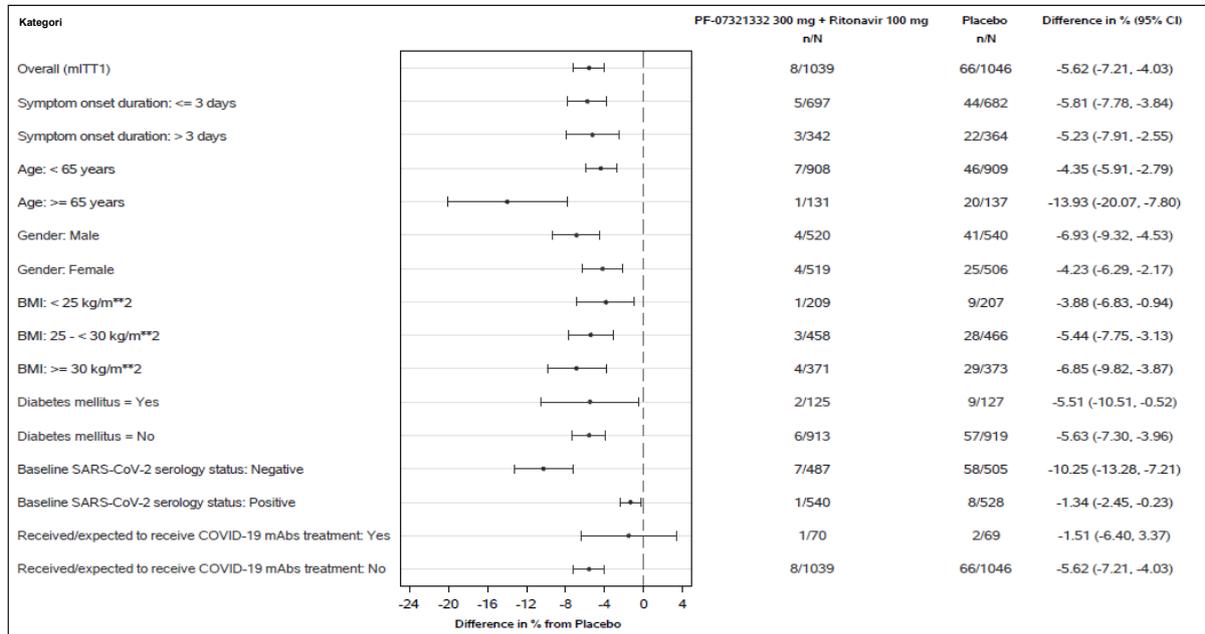
Tidak ada kematian yang dilaporkan dalam kelompok Paxlovid dibandingkan dengan 12 kematian dalam kelompok plasebo. Proporsi peserta yang menghentikan pengobatan akibat kejadian merugikan adalah 2,1% dalam kelompok Paxlovid dan 4,2% dalam kelompok plasebo.

Hasil yang konsisten teramati dalam populasi analisis mITT dan mITT2. Sebanyak 1379 peserta dimasukkan ke dalam populasi analisis mITT. Tingkat kejadiannya adalah 5/697 (0,72%) dalam kelompok Paxlovid, dan 44/682 (6,45%) dalam kelompok plasebo. Varian SARS-CoV-2 primer dalam kedua kelompok perlakuan adalah Delta (98,5%), termasuk klad 21J, 21A, dan 21I.

Tren yang serupa telah teramati dalam beberapa subkelompok peserta (lihat Gambar 1).

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Gambar 1: Orang dewasa dengan COVID-19 yang menerima dosis dalam waktu 5 hari sejak kemunculan gejala yang menjalani rawat inap terkait COVID-19- atau mengalami kematian karena penyebab apa pun hingga Hari ke-28



Singkatan: BMI=indeks massa tubuh; COVID-19=Penyakit Virus Korona 2019; mITT=Suatu set analisis intent-to-treat yang dimodifikasi yang mencakup semua peserta ditetapkan secara acak ke intervensi penelitian, minimum minimal 1 dosis intervensi penelitian, dengan setidaknya 1 kunjungan pasca-baseline hingga Hari ke-28, yang pada baseline tidak menerima atau diperkirakan tidak menerima pengobatan antibodi monoklonal terapeutik COVID-19, dan menerima pengobatan ≤ 5 hari sejak kemunculan gejala COVID-19; N=jumlah peserta dalam kategori set analisis; SARS-COV-2=sindrom pernapasan akut berat karena virus korona 2.

Semua kategori mengacu pada populasi mITT1 kecuali untuk pengobatan mAb COVID-19 yang mengacu pada populasi mITT2.

Seropositivitas ditentukan jika hasilnya positif baik dalam pemeriksaan Elecsys anti SARS-CoV-2 S maupun pemeriksaan Elecsys SARS-CoV-2 (N).

Disajikan perbedaan proporsi dalam 2 kelompok perlakuan dan selang kepercayaan 95% yang mengacu pada perkiraan Normal dari data.

Dibandingkan dengan plasebo, pengobatan dengan Paxlovid dikaitkan dengan penurunan kadar RNA virus yang lebih besar sekitar 0,9 log₁₀ salinan/ml dalam sampel nasofaring hingga Hari ke-5, dengan hasil serupa yang teramati dalam populasi analisis mITT, mITT1, dan mITT2.

Produk medisinal ini telah disahkan dengan skema yang diistilahkan ‘Izin Penggunaan Darurat’. Ini berarti bukti lebih lanjut mengenai produk medisinal ini masih ditunggu. Badan POM akan meninjau informasi baru mengenai produk medisinal ini setidaknya setiap tahun dan informasi produk ini akan diperbarui jika diperlukan.

Sifat farmakokinetik

Farmakokinetik nirmatrelvir/ritonavir telah diteliti pada peserta yang sehat.

Ritonavir diberikan bersama nirmatrelvir sebagai penguat farmakokinetik sehingga menghasilkan konsentrasi sistemik nirmatrelvir yang lebih tinggi. Pada peserta sehat dalam kondisi puasa, rata-rata waktu paruh ($t_{1/2}$) dosis tunggal nirmatrelvir 150 mg yang diberikan sendiri adalah sekitar 2 jam jika dibandingkan dengan 7 jam setelah pemberian dosis tunggal nirmatrelvir/ritonavir 250 mg/100 mg sehingga menunjang regimen pemberian dua kali sehari.

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Setelah dosis tunggal nirmatrelvir/ritonavir 250 mg/100 mg diberikan kepada peserta sehat dalam kondisi puasa, rata-rata geometrik (CV%) konsentrasi maksimum (C_{maks}), dan luas area di bawah kurva konsentrasi dalam plasma terhadap waktu mulai dari 0 hingga waktu pengukuran terakhir ($AUC_{Terakhir}$) masing-masing adalah 2,88 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (25%) and 27,6 $\mu\text{g} \cdot \text{jam}/\text{ml}$ (13%). Setelah dosis berulang nirmatrelvir/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg, dan 500 mg/100 mg yang diberikan dua kali sehari, peningkatan paparan sistemik pada keadaan tunak tampaknya menjadi kurang dari proporsional dosis. Pemberian beberapa dosis dalam waktu 10 hari mencapai keadaan tunak pada Hari ke-2 dengan akumulasi sekitar 2 kali lipat. Paparan sistemik pada Hari ke-5 serupa dengan Hari ke-10 dalam semua dosis.

Absorpsi

Setelah pemberian nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg secara oral sesudah dosis tunggal, rata-rata geometrik nirmatrelvir (CV%) C_{maks} dan luas area di bawah kurva konsentrasi dalam plasma terhadap waktu mulai dari 0 hingga tak terhingga (AUC_{inf}) pada keadaan tunak masing-masing adalah 2,21 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (33) and 23,01 $\mu\text{g} \cdot \text{jam}/\text{ml}$ (23). Median (rentang) waktu hingga C_{maks} (T_{maks}) adalah 3,00 jam (1,02–6,00). Rata-rata aritmetik (+SD) dari waktu paruh eliminasi terminal adalah 6,1 (1,8) jam.

Setelah pemberian nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg secara oral sesudah dosis tunggal, rata-rata geometrik ritonavir (CV%) C_{maks} dan AUC_{inf} masing-masing adalah 0,36 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (46) and 3,60 $\mu\text{g} \cdot \text{jam}/\text{ml}$ (47). Median (rentang) waktu hingga C_{maks} (T_{maks}) adalah 3,98 jam (1,48–4,20). Rata-rata aritmetik (+SD) dari waktu paruh eliminasi terminal adalah 6,1 (2,2) jam.

Efek makanan terhadap absorpsi oral

Pemberian dosis bersama makanan berlemak tinggi sedikit meningkatkan paparan nirmatrelvir (peningkatan sekitar 15% dalam rata-rata C_{maks} dan peningkatan 1,6% dalam rata-rata $AUC_{terakhir}$) jika dibandingkan dengan kondisi puasa setelah pemberian formulasi suspensi nirmatrelvir yang diberikan bersama tablet ritonavir.

Distribusi

Pengikatan protein oleh nirmatrelvir dalam plasma manusia adalah sekitar 69%.

Pengikatan protein oleh ritonavir dalam plasma manusia adalah sekitar 98–99%.

Biotransformasi

Penelitian *in vitro* yang meneliti nirmatrelvir yang tidak diberikan bersamaan dengan ritonavir menunjukkan bahwa nirmatrelvir dimetabolisme terutama oleh CYP3A4. Nirmatrelvir tidak menghambat secara reversibel CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, atau CYP1A2 secara *in vitro* pada konsentrasi yang relevan secara klinis. Hasil penelitian *in vitro* menunjukkan nirmatrelvir bisa jadi merupakan penginduksi CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, dan CYP2C9. Relevansi klinisnya masih belum diketahui. Berdasarkan data *in vitro*, nirmatrelvir memiliki potensi rendah dalam menghambat BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, dan OCT2. Ada kemungkinan nirmatrelvir menghambat MDR1, MATE1, OCT1, dan OATP1B1 pada konsentrasi yang relevan secara klinis. Pemberian nirmatrelvir bersama dengan ritonavir menghambat metabolisme nirmatrelvir. Dalam plasma, satu-satunya entitas terkait obat yang teramati adalah nirmatrelvir yang tidak berubah. Metabolit oksidatif minor teramati dalam feses dan urine.

Penelitian *in vitro* yang menggunakan mikrosom hati manusia telah menunjukkan bahwa sitokrom P450 3A (CYP3A) adalah isoform besar yang terlibat dalam metabolisme ritonavir, meskipun CYP2D6 juga berkontribusi terhadap pembentukan metabolit oksidasi M-2.

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Dosis rendah ritonavir telah menunjukkan efek yang kuat terhadap farmakokinetik penghambat protease lainnya (dan produk lain yang dimetabolisme oleh CYP3A4) dan penghambat protease lainnya dapat memengaruhi farmakokinetik ritonavir.

Ritonavir memiliki afinitas yang tinggi untuk beberapa isoform sitokrom P450 (CYP) dan bisa jadi menghambat oksidasi dengan urutan peringkat berikut: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir juga memiliki afinitas yang tinggi untuk P-glikoprotein (P-gp) dan dapat menghambat transporter ini. Ritonavir dapat menginduksi glukuronidasi dan oksidasi oleh CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, dan CYP2C19 sehingga meningkatkan biotransformasi sebagian produk medisinal yang dimetabolisme oleh jalur ini dan dapat menyebabkan penurunan paparan sistemik terhadap produk medisinal tersebut, yang dapat menurunkan atau mempersingkat efek terapeutiknya.

Eliminasi

Rute eliminasi primer untuk nirmatrelvir jika diberikan bersama ritonavir adalah ekskresi obat utuh melalui ginjal. Sekitar 49,6% dan 35,3% dari dosis nirmatrelvir 300 mg yang diberikan dapat ditemukan masing-masing dalam urine dan feses. Nirmatrelvir adalah entitas terkait obat yang dominan dengan sejumlah kecil metabolit yang muncul dari reaksi hidrolisis dalam ekskreta. Dalam plasma, satu-satunya entitas terkait obat yang dapat dikuantifikasi adalah nirmatrelvir yang tidak berubah.

Penelitian terhadap manusia dengan ritonavir dengan radiolabel menunjukkan bahwa eliminasi ritonavir terjadi terutama melalui sistem hepatobilier; sekitar 86% radiolabel ditemukan dalam tinja, bagian dari apa yang diperkirakan sebagai ritonavir yang tidak terserap.

Populasi spesifik

Farmakokinetik nirmatrelvir/ritonavir berdasarkan usia dan jenis kelamin masih belum dievaluasi.

Kelompok ras atau etnis

Paparan sistemik pada peserta berkebangsaan Jepang yang secara numerik lebih rendah, tetapi tidak menunjukkan perbedaan yang berarti secara klinis dibandingkan peserta berkebangsaan Barat.

Pasien dengan gangguan ginjal

Jika dibandingkan dengan kontrol yang sehat tanpa gangguan ginjal, nilai C_{maks} dan AUC dari nirmatrelvir pada pasien dengan gangguan ginjal ringan secara berturut-turut adalah 30% dan 24% lebih tinggi, pada pasien dengan gangguan ginjal sedang adalah 38% dan 87% lebih tinggi, dan pada pasien dengan gangguan ginjal berat adalah 48% dan 204% lebih tinggi.

Pasien dengan gangguan hati

Jika dibandingkan dengan kontrol yang sehat tanpa gangguan hati, farmakokinetik nirmatrelvir pada subjek dengan gangguan hati sedang tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Rasio rata-rata geometrik yang disesuaikan (90% CI) untuk AUC_{inf} dan C_{max} dari nirmatrelvir yang membandingkan gangguan hati sedang (uji) dengan fungsi hati normal (rujukan) masing-masing adalah 98,78% (70,65%, 138,12%) dan 101,96% (74,20%, 140,11%).

Penelitian interaksi yang dilaksanakan dengan nirmatrelvir/ritonavir

CYP3A4 merupakan kontributor utama pada metabolisme oksidatif nirmatrelvir, jika nirmatrelvir diuji sendiri dalam mikrosom hati manusia. Ritonavir merupakan penghambat CYP3A dan meningkatkan konsentrasi dalam plasma dari nirmatrelvir dan obat-obatan lainnya yang dimetabolisme terutama oleh CYP3A. Meskipun diberikan bersamaan dengan ritonavir sebagai

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
 Nama Dagang: Paxlovid
 Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
 Menggantikan: 19 Agustus 2022
 Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

penguat farmakokinetik, tetapi ada potensi bagi penghambat dan penginduksi kuat untuk mengubah farmakokinetik nirmatrelvir.

Efek pemberian Paxlovid bersamaan dengan itraconazol (penghambat CYP3A) dan karbamazepin (penginduksi CYP3A) terhadap AUC dan C_{maks} nirmatrelvir dirangkum dalam Tabel 5 (efek produk medisinal lain terhadap nirmatrelvir).

Tabel 5: Interaksi dengan produk medisinal lain: parameter farmakokinetik untuk nirmatrelvir jika terdapat produk medisinal yang diberikan bersamaan

Produk medisinal yang diberikan bersamaan	Dosis (jadwal)		N	Rasio (dalam kombinasi dengan produk medisinal yang diberikan bersamaan/sendiri) parameter farmakokinetik nirmatrelvir (90% CI); tidak ada efek=100	
	Produk medisinal yang diberikan bersamaan	nirmatrelvir/ ritonavir		C_{maks}	AUC ^a
karbamazepin ^b	300 mg dua kali sehari (16 dosis)	300 mg/100 mg dua kali sehari (5 dosis)	9	56,82 (47,04; 68,62)	44,50 (33,77; 58,65)
itraconazol	200 mg satu kali sehari (8 dosis)	300 mg/100 mg dua kali sehari (5 dosis)	11	118,57 (112,50; 124,97)	138,82 (129,25; 149,11)

Singkatan: AUC=luas area di bawah kurva konsentrasi dalam plasma terhadap waktu; CI=selang kepercayaan; C_{maks} =konsentrasi dalam plasma maksimum.

- Untuk karbamazepin, AUC=AUC_{inf}, untuk itraconazol, AUC=AUC_{tau}.
- Karbamazepin yang dititiasi hingga 300 mg dua kali sehari pada Hari ke-8 hingga Hari ke-15 (misalnya 100 mg dua kali sehari pada Hari ke-1 hingga Hari ke-3 dan 200 mg dua kali sehari pada Hari ke-4 hingga Hari ke-7).

Efek pemberian Paxlovid bersama dengan midazolam oral (substrat CYP3A4) atau dabigatran (substrat P-gp) terhadap AUC dan C_{max} midazolam dan dabigatran masing-masing dirangkum dalam Tabel 6.

Tabel 6: Efek nirmatrelvir/ritonavir terhadap farmakokinetik obat yang diberikan bersamaan

Produk medisinal yang diberikan bersamaan	Dosis (jadwal)		N	Persentase rasio ^a uji/referensi rata-rata geometrik (CI 90%); tidak menimbulkan efek = 100	
	Produk medisinal yang diberikan bersamaan	nirmatrelvir/ ritonavir		C_{max}	AUC ^b
midazolam ^c (oral)	2 mg (1 dosis)	300 mg/100 mg dua kali sehari (9 dosis) ^b	10	368,33 (318,91; 425,41)	1430,02 (1204,54; 1697,71)
dabigatran ^c	75 mg (1 dosis)	300 mg/100 mg dua kali sehari (5 dosis) ^b	24	233,06 (172,14; 315,54)	194,47 (155,29; 243,55)

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Singkatan: AUC=area di bawah kurva konsentrasi plasma terhadap waktu; CI=confidence interval (interval kepercayaan); C_{max} =konsentrasi plasma maksimum.

- a. Persentase rasio uji (yaitu midazolam atau dabigatran jika dikombinasikan dengan nirmatrelvir/ritonavir)/referensi (yaitu midazolam atau dabigatran saja).
- b. $AUC = AUC_{inf}$ untuk midazolam dan dabigatran.
- c. Untuk midazolam, Uji=nirmatrelvir/ritonavir ditambah midazolam, Referensi=midazolam. Midazolam adalah substrat indeks untuk CYP3A4. Untuk dabigatran, Uji=nirmatrelvir/ritonavir ditambah dabigatran, Referensi=dabigatran. Dabigatran adalah substrat indeks untuk P-gp.

Data keamanan praklinis

Toksikologi

Penelitian toksisitas dosis berulang nirmatrelvir dengan durasi hingga 1 bulan pada tikus dan monyet tidak menunjukkan adanya temuan merugikan.

Penelitian toksisitas dosis berulang ritonavir pada hewan mengidentifikasi organ target utama seperti hati, retina, kelenjar tiroid, dan ginjal. Perubahan hepatic melibatkan elemen hepatoseluler, biliaris, dan fagositik dan disertai dengan peningkatan enzim hepatic. Hiperplasia epitel pigmen retina dan degenerasi retina telah terlihat pada semua penelitian terhadap rodensia yang dilakukan dengan menggunakan ritonavir, tetapi belum terlihat pada anjing. Bukti ultrastruktural menunjukkan bahwa perubahan retina ini mungkin disebabkan oleh fosfolipidosis. Namun demikian, uji klinik tidak menunjukkan adanya bukti perubahan okular yang dipicu produk medisinal pada manusia. Semua perubahan pada tiroid bersifat reversibel jika penggunaan ritonavir dihentikan. Penyelidikan klinis pada manusia mengungkapkan tidak terdapat perubahan yang signifikan secara klinis dalam uji fungsi tiroid.

Perubahan pada ginjal di antaranya degenerasi tubular, inflamasi kronis, dan proteinuria teramati pada tikus dan diperkirakan berhubungan dengan penyakit spontan spesifik spesies. Lebih lanjut, tidak teramati adanya abnormalitas ginjal yang signifikan secara klinis dalam uji klinik.

Karsinogenesis

Paxlovid belum dievaluasi untuk potensi penyebab karsinogenesis.

Nirmatrelvir belum dievaluasi untuk potensi penyebab karsinogenesis.

Penelitian karsinogenesis jangka panjang terhadap ritonavir pada mencit dan tikus mengungkapkan adanya potensi tumorigenik yang spesifik untuk spesies ini, tetapi dianggap tidak relevan dengan manusia.

Mutagenesis

Paxlovid belum dievaluasi untuk potensi penyebab mutagenesis.

Nirmatrelvir tidak bersifat genotoksik dalam serangkaian pemeriksaan, termasuk mutagenesis bakteri, aberasi kromosom dengan menggunakan sel TK6 limfoblastoid manusia, dan pemeriksaan mikronukleus tikus *in vivo*.

Ritonavir terbukti negatif untuk aktivitas mutagenik atau klastogenik dalam serangkaian pemeriksaan *in vitro* dan *in vivo* termasuk pemeriksaan mutasi terbalik bakteri Ames dengan menggunakan *S. typhimurium* dan *E. coli*, pemeriksaan limfoma mencit, uji mikronukleus mencit, dan pemeriksaan aberasi kromosom pada limfosit manusia.

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Toksistas reproduktif

Nirmatrelvir

Dalam suatu penelitian perkembangan embrio dini dan kesuburan, nirmatrelvir diberikan kepada tikus jantan dan betina secara oral dengan dosis 60, 200, atau 1.000 mg/kg/hari satu kali sehari dimulai 14 hari sebelum kawin, selama fase kawin, dan berlanjut hingga Hari Gestasi (GD) ke-6 untuk hewan betina dan sebanyak total 32 dosis untuk hewan jantan. Tidak terdapat efek terhadap kesuburan, kinerja reproduktif, atau perkembangan embrionik dini pada dosis hingga 1000 mg/kg/hari yang mewakili 12x/4,3x berdasarkan C_{maks}/AUC_{24} manusia yang diprediksi dengan dosis 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir dua kali sehari.

Potensi toksistas nirmatrelvir terhadap embrio-janin dievaluasi pada penelitian definitif terhadap tikus dan kelinci dengan dosis hingga 1000 mg/kg/hari. Tidak terdapat efek terkait nirmatrelvir untuk parameter mana pun dalam perkembangan embrio-janin (EFD) tikus hingga dosis tertinggi 1000 mg/kg/hari (margin paparan 16x/7,8x berdasarkan total C_{maks}/AUC_{24} terhadap paparan manusia yang diprediksi dengan dosis 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir dua kali sehari). Dalam penelitian EFD kelinci, tidak terdapat efek terkait nirmatrelvir terhadap morfologi janin atau viabilitas embrio-janin hingga dosis tertinggi 1.000 mg/kg/hari (margin paparan 24x/10x berdasarkan total C_{maks}/AUC_{24}), namun demikian berat badan janin rendah yang merugikan dan berhubungan dengan nirmatrelvir (0,91x kontrol) teramati pada dosis 1.000 mg/kg/hari meskipun terdapat efek rendah yang tidak merugikan terhadap perubahan berat badan maternal dan konsumsi makanan pada dosis ini. Pertumbuhan yang lambat kemungkinan bersifat reversibel setelah paparan terhadap manusia dihentikan, dan tidak muncul pada dosis sedang (10x/2,8x C_{maks}/AUC_{24} selama paparan klinis yang diprediksi). Tidak terdapat manifestasi berat terkait nirmatrelvir dalam hal toksistas perkembangan (malformasi dan letalitas embrio-janin) pada dosis tertinggi yang diuji yaitu 1000 mg/kg/hari.

Ritonavir

Ritonavir tidak menimbulkan efek terhadap kesuburan pada tikus.

Ritonavir diberikan secara oral kepada tikus hamil (dengan dosis 0, 15, 35, dan 75 mg/kg/hari) dan kelinci (dengan dosis 0, 25, 50, dan 110 mg/kg/hari) selama periode organogenesis (masing-masing pada GD 6 hingga 17 dan 6 hingga 19). Tidak ada bukti teratogenisitas akibat ritonavir yang teramati pada tikus dan kelinci. Peningkatan insiden resorpsi dini, tertundanya osifikasi, dan variasi perkembangan, serta penurunan berat badan janin teramati pada tikus ketika terdapat toksistas maternal. Terjadi sedikit peningkatan insiden kriptorkidisme yang juga teramati pada tikus (pada dosis yang toksik secara maternal). Pada kelinci, resorpsi, penurunan ukuran tinja, dan penurunan berat badan janin teramati ketika terdapat toksistas maternal. Dalam penelitian perkembangan sebelum dan sesudah kelahiran pada tikus, pemberian ritonavir 0, 15, 35, dan 60 mg/kg/hari mulai GD ke-6 hingga Hari ke-20 sesudah dilahirkan tidak mengakibatkan toksistas perkembangan.

OVERDOSIS

Pengobatan overdosis Paxlovid harus terdiri dari tindakan penunjang umum antara lain pemantauan tanda-tanda vital dan observasi terhadap status klinis pasien. Belum ada antidot spesifik untuk overdosis dalam penggunaan Paxlovid.

INKOMPATIBILITAS

Tidak berlaku.

UMUR SIMPAN

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

24 bulan untuk Freiburg/Freiburg
18 bulan untuk Freiburg/Ascoli

TINDAKAN PENCEGAHAN KHUSUS UNTUK PENYIMPANAN

Simpan pada suhu di bawah 25 °C.
Jangan disimpan di lemari pendingin atau dibekukan.

SIFAT DAN ISI WADAH

Paxlovid dikemas dalam dus yang berisi 30 tablet dalam 5 kartu blister foil OPA/Al/PVC dosis harian.
Setiap kartu blister harian berisi 4 tablet nirmatrelvir dan 2 tablet ritonavir.

INSTRUKSI UNTUK PETUGAS LAYANAN KESEHATAN

Sebagai tenaga kesehatan, Anda harus mengomunikasikan informasi kepada pasien atau orang tua/pengasuh sesuai dengan “**Informasi Produk untuk Pasien (Lembar Fakta untuk Pasien dan Orang Tua/Pengasuh)**”, antara lain:

1. Bahwa Badan POM telah memberikan izin penggunaan darurat Paxlovid
2. Potensi konsekuensi dari penolakan Paxlovid
3. Potensi manfaat dan risiko Paxlovid yang signifikan, sebagaimana diberikan dalam persetujuan Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA) ini.
4. Produk alternatif yang tersedia beserta manfaat dan risikonya, termasuk uji klinis.

PERSYARATAN WAJIB PEMBERIAN PAXLOVID DENGAN IZIN PENGGUNAAN DARURAT:

Untuk mengurangi risiko penggunaan product produk dengan izin penggunaan darurat dan untuk mengoptimalkan potensi manfaat dari Paxlovid, diperlukan hal-hal berikut. Penggunaan Paxlovid dengan izin penggunaan darurat dibatasi untuk hal-hal berikut ini (semua persyaratan harus dipenuhi):

1. Paxlovid diindikasikan untuk mengobati COVID-19 pada orang dewasa yang tidak memerlukan oksigen tambahan dan yang berisiko tinggi terjadi progresivitas menuju COVID-19 berat.

2. Sebagai tenaga kesehatan, Anda harus komunikasikan informasi dengan pasien atau orang tua/pengasuh anda yang konsisten dengan "**Informasi Produk untuk Pasien**" sebelum pasien menerima Paxlovid. Tenaga kesehatan (sejauh dapat dilakukan mengingat keadaan darurat) harus mendokumentasikan dalam rekam medis bahwa pasien telah:

- a) Diberikan “**Informasi Produk untuk Pasien**”,
- b) Diberitahu tentang alternatif untuk menerima Paxlovid, dan
- c) Diberi tahu bahwa Paxlovid adalah obat yang belum mendapat persetujuan yang diizinkan untuk digunakan melalui Persetujuan Penggunaan Darurat.

3. Paxlovid dikontraindikasikan pada pasien:

- dengan riwayat hipersensitif yang signifikan secara klinis terhadap zat aktif (nirmatrelvir/ritonavir) atau terhadap eksipien apa pun yang tercantum dalam bagian **KOMPOSISI**.
- dengan gangguan hati berat.
- dengan gangguan ginjal berat.

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Paxlovid juga dikontraindikasikan dengan produk medisinal yang sangat bergantung pada CYP3A untuk pembersihannya dan dengan produk yang kenaikan konsentrasi dalam plasmanya dikaitkan dengan reaksi serius dan/atau mengancam jiwa. Paxlovid juga dikontraindikasikan dengan produk medisinal yang merupakan penginduksi CYP3A kuat sehingga penurunan konsentrasi nirmatrelvir/ritonavir dalam plasma yang signifikan dapat dikaitkan dengan potensi hilangnya respons virologis dan kemungkinan munculnya resistansi.

4. Tenaga kesehatan yang meresepkan dan/atau petugas yang ditunjuk bertanggung jawab untuk wajib melaporkan kejadian tidak diinginkan dan kesalahan pemberian setelah menerima Paxlovid.

5. Tenaga kesehatan yang meresepkan dan/atau petugas yang ditunjuk bertanggung jawab atas pelaporan wajib dari semua kesalahan pengobatan dan kejadian tidak diinginkan (kematian, kejadian tidak diinginkan serius*) yang dianggap berpotensi terkait dengan Paxlovid yang terjadi setelah perawatan dalam waktu 7 hari kalender sejak awal acara. Laporan tersebut harus menyertakan pengenal unik dan tulisan **“Paxlovid di bawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA)”** di bagian uraian laporan.

- Kirimkan laporan kejadian tidak diinginkan ke:
Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif
Badan Pengawas Obat dan Makanan
Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560
Email: pv-center@pom.go.id
Phone: +62-21-4244691 Ext.1079
Website: <https://e-meso.pom.go.id/ADR>
- Laporan yang dikirimkan harus mencantumkan pada kolom nama, “Jelaskan Peristiwa, Masalah, atau Kesalahan Penggunaan / Pengobatan Produk” pernyataan **“Paxlovid di bawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA)”**

*Kejadian Buruk Serius didefinisikan sebagai:

- kematian;
- kejadian yang tidak diinginkan yang mengancam jiwa;
- rawat inap atau perpanjangan rawat inap yang ada;
- ketidakmampuan yang terus-menerus atau signifikan atau gangguan substansial dari kemampuan untuk melakukan fungsi kehidupan normal;
- kelainan bawaan/cacat lahir;
- intervensi medis atau bedah untuk mencegah kematian, peristiwa yang mengancam jiwa, rawat inap, kecacatan, atau kelainan bawaan.

ALTERNATIF TERSEDIA YANG DISETUJUI

Tidak ada produk alternatif yang tersedia yang disetujui. Terdapat EUA untuk perawatan COVID-19 lainnya. Tenaga kesehatan harus mengunjungi <https://clinicaltrials.gov/> dan <https://trialsearch.who.int/> untuk menentukan apakah pasien mungkin memenuhi syarat untuk pendaftaran dalam uji klinis.

OTORITAS UNTUK PENERBITAN EUA

Pemerintah Indonesia telah mendeklarasikan situasi darurat akibat wabah pandemi COVID-19 yang membenarkan kebutuhan darurat menggunakan Paxlovid sebagai pilihan dalam situasi ini. Menyikapi situasi tersebut, Badan POM telah mengeluarkan Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA) untuk penggunaan Paxlovid diindikasikan untuk mengobati COVID-19 pada orang dewasa yang tidak

Nama Generik: Nirmatrelvir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

memerlukan oksigen tambahan dan yang berisiko tinggi terjadi progresivitas menuju COVID-19 berat.

Sebagai tenaga kesehatan, Anda harus mematuhi persyaratan wajib EUA yang tercantum di atas.

Meskipun data ilmiah yang terbatas tersedia, masuk akal untuk percaya bahwa Paxlovid efektif untuk pengobatan COVID-19 disebabkan SARS-CoV-2 pada orang usia 12 tahun ke atas, sebagaimana ditentukan dalam Lembar Fakta ini. Anda mungkin dihubungi dan diminta untuk memberikan informasi untuk membantu penilaian penggunaan produk selama keadaan darurat ini. Kejadian tidak diinginkan yang serius terkait penggunaan Paxlovid harus dilaporkan ke Badan POM melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional, Badan Pengawas Obat dan Makanan online <http://e-meso.pom.go.id/ADR>. Harap sertakan dalam nama bidang “Jelaskan Peristiwa, Masalah, atau Kesalahan Penggunaan / Pengobatan Produk” pernyataan berikut: **Paxlovid di bawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA)**.

EUA untuk Paxlovid ini akan berakhir bila Badan POM menentukan bahwa keadaan EUA sudah berakhir atau ketika ada perubahan status persetujuan produk sehingga EUA tidak lagi diperlukan.

BENTUK SEDIAAN FARMASI

Nirmatrelvir

Tablet salut selaput (tablet).

Merah muda, oval, dengan dimensi panjang sekitar 17,6 mm dan lebar sekitar 8,6 mm dengan tulisan ‘PFE’ yang dicetak pada satu sisi dan ‘3CL’ pada sisi lainnya.

Ritonavir

Tablet salut selaput (tablet).

Tablet berbentuk kapsul dengan warna putih hingga putih tulang, dengan dimensi panjang sekitar 17,1 mm dan lebar sekitar 9,1 mm, dengan tulisan ‘H’ yang dicetak pada satu sisi dan tulisan ‘R9’ pada sisi lainnya.

PRESENTASI

Produk	No EUA	Produsen Nirmatrelvir Tablet Salut Selaput/Ritonavir Tablet Salut Selaput	Pengemas/Perilis	Umur Simpan
PAXLOVID Box dari 5 blister @ 4 Nirmatrelvir 150 mg Tablet salut selaput dan 2 Tablet salut selaput Ritonavir 100 mg	EUA2258501817A1	Pfizer Freiburg/ Hetero	Pfizer Freiburg	24 bulan
	EUA2254201117A1	Pfizer Freiburg/ Hetero	Pfizer Ascoli	18 bulan

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Nirmatrelvir Tablet Salut Selaput, diproduksi oleh:
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Freiburg, Germany

Nama Generik: Nirmatrelovir/Ritonavir
Nama Dagang: Paxlovid
Tanggal Berlaku UKSPC: 19 Oktober 2022
Menggantikan: 19 Agustus 2022
Disetujui oleh BPOM: 15 Mei 2023

Ritonavir Tablet Salut Selaput, diproduksi oleh:
Hetero Labs Limited
Hyderabad, India

Dikemas dan dirilis oleh:

- Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Freiburg, Germany
- Pfizer Italia S.r.l.
Ascoli Piceno, Italy

Diimpor oleh:

PT. Pfizer Indonesia
Jakarta, Indonesia

TANGGAL REVISI TEKS

04/2023