

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat de culoare roz conține PF-07321332 150 mg.

Fiecare comprimat filmat de culoare albă conține ritonavir 100 mg.

* PF-07321332 corespunde substanței active cu denumirea chimică: (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Ciano-2-((3S)-2-oxopirolidin-3-il)etil)-3-((2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxamidă.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat roz de PF-07321332 conține lactoză 176 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

PF-07321332

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat oval, de culoare roz, cu o dimensiune de aproximativ 17,6 mm pe lungime și 8,6 mm pe lățime inscripționat cu „PFE” pe o parte și cu „3CL” pe cealaltă parte.

Ritonavir

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate de culoare albă până la alb-gălbui, în formă de capsulă, cu o dimensiune de aproximativ 17,1 mm pe lungime și 9,1 mm pe lățime, inscripționate cu „H” pe o parte și cu „R9” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Paxlovid este indicat pentru tratamentul bolii cauzate de coronavirusul 2019 (COVID-19), la adulții care nu necesită administrarea suplimentară de oxigen și care prezintă risc crescut de evoluție spre o formă severă de COVID-19 (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 300 mg PF-07321332 (două comprimate de 150 mg) cu 100 mg ritonavir (un comprimat de 100 mg) toate administrate împreună pe cale orală la fiecare 12 ore timp de 5 zile. Paxlovid trebuie administrat cât mai curând posibil după ce s-a stabilit diagnosticul de COVID-19 și în interval de 5 zile de la debutul simptomatologiei. Se recomandă terminarea ciclului de tratament de

5 zile, chiar dacă pacientul necesită spitalizare din cauza bolii COVID-19 severe sau critice după începerea tratamentului cu Paxlovid.

Dacă pacientul omite o doză de Paxlovid trebuie să o administreze cât mai curând posibil în interval de 8 ore care urmează momentului în care doza este administrată uzual, și să reia schema normală de administrare. Dacă pacientul omite o doză pentru mai mult de 8 ore, nu trebuie să mai administreze doza omisă și în schimb trebuie să își administreze doza următoare la ora programată. Pacientul nu trebuie să își administreze o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este nevoie de ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG ≥ 60 până la < 90 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG ≥ 30 până la < 60 ml/min), doza de Paxlovid trebuie redusă la PF-07321332/ritonavir 150 mg/100 mg la fiecare 12 ore timp de 5 zile pentru a evita supraexpunerea (această ajustare a dozei nu a fost testată clinic). Paxlovid nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG ≥ 30 ml/min), inclusiv pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează hemodializă] (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Atenționare specială pentru pacienții cu insuficiență renală moderată

Blisterul zilnic conține două părți separate, fiecare conținând două comprimate de PF-07321332 și un comprimat de ritonavir, care corespund administrării zilnice în doza standard. De aceea, pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie să fie atenționați în legătură cu faptul că numai un comprimat de PF-07321332 trebuie administrat împreună cu comprimatul de ritonavir la fiecare 12 ore.

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei de Paxlovid pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child-Pugh A) sau moderată (Clasa Child-Pugh B). Paxlovid nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Tratament concomitent cu schemă terapeutică care conține ritonavir sau cobicistat

Nu este necesară ajustarea dozei de Paxlovid.

Pacienții diagnosticați cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau cu virusul hepatitei C (VHC) și cărora li se administrează tratament cu ritonavir sau cobicistat trebuie să își continue tratamentul așa cum este indicat.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Paxlovid nu au fost stabilite la pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală.

PF-07321332 trebuie administrat în asociere cu ritonavir. Eșecul de a administra corect PF 07321332 concomitent cu ritonavir va determina concentrații plasmatice ale acestei substanțe active care vor fi insuficiente pentru a atinge efectul terapeutic dorit.

Paxlovid poate fi administrat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, rupte sau zdrobite, deoarece nu există date disponibile până în prezent

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Medicamente al căror clearance depinde foarte mult de CYP3A și pentru care concentrațiile plasmatice crescute sunt asociate cu reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol.

Medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A, pentru care concentrațiile plasmatice semnificativ reduse ale PF-07321332/ritonavir pot fi asociate cu potențialul de pierdere a răspunsului virusologic și posibilă rezistență.

Administrarea Paxlovid nu poate fi inițiată imediat după întreruperea oricăruia dintre următoarele medicamente, din cauza decalajului întârziat al inductorului CYP3A întrerupt recent (vezi pct. 4.5).

Medicamentele enumerate mai jos sunt prezentate cu titlu orientativ și nu trebuie considerate o listă completă a tuturor medicamentelor posibile contraindicate cu Paxlovid.

- Antagonist al adrenoreceptorului α_1 : alfuzosin
- Analgezice: petidină, piroxicam, propoxifenă
- Antianginoase: ranolazină
- Antineoplazice: neratinib, venetoclax
- Antiaritmice: amiodaronă, bepridil, dronedaronă, encainidă, flecanidă, propafenonă, chinidină
- Antibiotice: acid fusidic, rifampicină
- Anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină
- Medicamente antigutoase: colchicină
- Antihistaminice: astemizol, terfenadină
- Antipsihotice/neuroleptice: lurasidonă, pimozidă, clozapină, quetiapină
- Derivați de ergot: dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină
- Agenți pentru motilitatea tractului gastrointestinal: cisapridă
- Medicamente din plante: Sunătoare (*hypericum perforatum*)
- Medicamente hipolipemiente:
 - o Inhibitori de HMG-CoA reductază: lovastatină, simvastatină
 - o Inhibitor al proteinei de transfer microzomal al trigliceridelor (MTTP): lomitapidă
- Inhibitori ai PDE5: avanafil, sildenafil, vardenafil
- Sedative/hipnotice: clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam administrat oral și triazolam

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc de reacții adverse grave din cauza interacțiunilor cu alte medicamente

Inițierea tratamentului cu Paxlovid, un inhibitor al CYP3A, la pacienții cărora li se administrează medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A sau inițierea tratamentului cu medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A la pacienții cărora li se administrează deja Paxlovid poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP3A.

Inițierea tratamentului cu medicamente care inhibă sau induc CYP3A poate determina creșterea sau respectiv scăderea concentrațiilor de Paxlovid.

Aceste interacțiuni pot duce la:

- Reacții adverse semnificative clinic, care pot determina evenimente severe, care pun viața în pericol sau letale, în cazul expunerilor mai mari la medicamente administrate concomitent.
- Reacții adverse semnificative clinic în cazul expunerilor mai mari la Paxlovid.
- Pierderea efectului terapeutic al Paxlovid și posibila dezvoltare a rezistenței virale.

Vezi Tabelul 1 pentru medicamente care sunt contraindicate pentru administrarea concomitentă cu PF-07321332/ritonavir și pentru interacțiuni potențial semnificative cu alte medicamente (vezi pct. 4.5). Trebuie avute în vedere posibilele interacțiuni cu alte medicamente administrate anterior și în

timpul tratamentului cu Paxlovid; medicamentele administrate concomitent trebuie evaluate în timpul tratamentului cu Paxlovid și pacientul trebuie monitorizat pentru reacții adverse asociate cu medicamentele administrate concomitent.

Insuficiență renală severă

Nu sunt disponibile date clinice la pacienții cu insuficiență renală severă (inclusiv la pacienții cu BRST). Pe baza datelor farmacocinetice (vezi pct 5.4), administrarea Paxlovid la pacienții cu insuficiență renală severă poate duce la supraexpunere cu potențială toxicitate. Nu a putut fi elaborată nicio recomandare în ceea ce privește ajustarea dozei în această etapă în așteptarea unei investigații specifice. Prin urmare, Paxlovid nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e ≥ 30 ml/min), inclusiv la pacienții cu (BRST) care efectuează hemodializă] (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică severă

Nu sunt disponibile date clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, Paxlovid nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Hepatotoxicitate

La pacienții cărora li se administrat ritonavir au apărut creșteri ale transaminazelor hepatice, hepatită clinic manifestă și icter. Prin urmare, trebuie manifestată prudență atunci când se administrează Paxlovid la pacienții cu boli de ficat preexistente, anomalii ale enzimelor hepatice sau hepatită.

Risc de dezvoltare a rezistenței la HIV-1

Deoarece PF-07321332 este administrat concomitent cu ritonavir, există un risc de dezvoltare a rezistenței la inhibitorii de protează HIV la pacienții cu infecție HIV-1 necontrolată sau nediagnosticată.

Excipienți

Comprimatele de PF-07321332 conțin lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază totală sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Comprimatele de PF-07321332 și ritonavir conțin fiecare sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conțin sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) este un inhibitor al CYP3A și poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A. Medicamentele care sunt metabolizate extensiv prin intermediul CYP3A și prezintă o metabolizare crescută de prim pasaj par să fie cele mai susceptibile pentru creșteri mari ale expunerii, la administrarea concomitentă cu PF-07321332/ritonavir. Astfel, este contraindicată administrarea concomitentă a PF-07321332/ritonavir cu medicamente al căror clearance depinde foarte mult de CYP3A și pentru care concentrațiile plasmatice crescute sunt asociate cu evenimente grave și/sau care pun viața în pericol (vezi Tabelul 1).

Ritonavir are o afinitate mare pentru mai multe izoforme ale citocromului P450 (CYP) și poate inhiba oxidarea în următoarea ordine: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir are, de asemenea, o afinitate mare pentru glicoproteina P (P-gp) și poate inhiba acest transportor. Ritonavir poate induce glucuronoconjugarea și oxidarea de către CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19, determinând astfel creșterea biotransformării unor medicamente metabolizate prin aceste căi și poate duce la scăderea expunerii sistemice la astfel de medicamente, care le-ar putea diminua sau reduce efectul terapeutic.

Administrarea concomitentă a altor substraturi ale CYP3A4, care determină interacțiuni potențial semnificative (vezi Tabelul 1), trebuie avută în vedere numai dacă beneficiile depășesc riscurile.

PF-07321332 și ritonavir sunt substraturi ale CYP3A; prin urmare, medicamentele care induc CYP3A pot scădea concentrațiile plasmatice ale PF-07321332 și ale ritonavir și pot reduce efectul terapeutic al Paxlovid.

Ca măsură conservatoare, interacțiunile medicament-medicament care se regăsesc la ritonavir administrat în infecția cronică cu HIV (600 mg BID atunci când a fost utilizat inițial ca medicament antiretroviral și 100 mg BID utilizat curent în prezent ca potențator farmacocinetic cu medicamente antiretrovirale) trebuie aplicate și pentru Paxlovid. Investigațiile viitoare pot permite ajustarea recomandărilor legate de interacțiunile medicament-medicament la durata de 5 zile a tratamentului cu Paxlovid.

Medicamentele enumerate în Tabelul 1 sunt prezentate cu titlu orientativ și nu sunt considerate o listă detaliată a tuturor medicamentelor posibile contraindicate sau care pot interacționa cu PF-07321332/ritonavir.

Tabelul 1: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
Antagonist al adrenoreceptorului Alpha ₁	↑Alfuzosin	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale alfuzosin care poate duce la hipotensiune arterială severă, și prin urmare, este contraindicat (vezi pct. 4.3).
Derivați de amfetamină	↑Amfetamină	Este posibil ca ritonavir, atunci când este administrat ca medicament antiretroviral, să inhibe CYP2D6 și, în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor amfetaminei și a metabolizilor săi. Se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu Paxlovid.
Analgice	↑Buprenorfină (57%, 77%), ↑Norbuprenorfină (33%, 108%)	Creșterile concentrațiilor plasmatice ale buprenorfinei și ale metabolitului său activ nu au dus la modificări farmacodinamice semnificative clinic la o grupă de pacienți toleranți la opioide. Prin urmare, ajustarea dozei de buprenorfină poate să nu fie necesară atunci când cele două sunt administrate în asociere.
	↑Petidină, ↑Piroxicam, ↑Propoxifenă	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale norpetidinei, piroxicamului și propoxifenului poate determina deprimare respiratorie gravă sau anomalii hematologice și sunt prin urmare contraindicate (vezi pct. 4.3).
	↑Fentanil	Ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic inhibă CYP3A4 și, prin urmare, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale

Tabelul 1: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↓Metadonă (36%, 38%) ↓Morfină	fentanilului. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse (inclusiv deprimarea respiratorie) atunci când fentanilul este administrat concomitent cu ritonavir. O doză crescută de metadonă poate fi necesară atunci când este administrată concomitent cu ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic datorită inducerii glucuronidării. Ajustarea dozei trebuie luată în considerare pe baza răspunsului clinic al pacientului la terapia cu metadonă. Concentrațiile morfinei pot fi scăzute din cauza inducerii glucuronidării prin administrarea concomitentă de ritonavir dozat ca potențator farmacocinetic.
Antianginoase	↑Ranolazină	Datorită inhibării CYP3A de către ritonavir, este de așteptat să crească concentrațiile ranolazinei. Administrarea concomitentă cu ranolazină este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Antiaritmice	↑Amiodaronă, ↑Bepridil ↑Dronedaronă, ↑Encainidă ↑Flecainidă, ↑Propafenonă, ↑Chinidină ↑Digoxină	Administrarea concomitentă de ritonavir poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale amiodaronei, bepridilului, dronedaronei, encainidei, flecainidei, propafenonei și chinidinei și, prin urmare, este contraindicată (vezi pct. 4.3). Această interacțiune se poate datora modificării efluxului de digoxină mediat de P-gp de către ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic.
Antiastmatic	↓Teofilină (43%, 32%)	O doză crescută de teofilină poate fi necesară atunci când este administrată concomitent cu ritonavir, datorită inducerii CYP1A2.
Medicamente antineoplazice	↑Afatinib	Concentrațiile serice pot fi crescute din cauza proteinei asociate rezistenței la terapie în cancerul mamar (BCRP) și a inhibării acute a P-gp de către ritonavir. Gradul de creștere a ASC și C_{max} depinde de momentul administrării ritonavir. Trebuie avută prudență la administrarea afatinib cu Paxlovid (consultați RCP pentru afatinib). Monitorizați reacțiile adverse legate de afatinib. Concentrațiile serice pot fi crescute din

Tabelul 1: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑Abemaciclib	cauza inhibării CYP3A4 de către ritonavir. Administrarea concomitentă de abemaciclib și Paxlovid trebuie evitată. Dacă această administrare concomitentă este considerată inevitabilă, consultați RCP pentru abemaciclib pentru recomandări de ajustare a dozelor. Monitorizați reacțiile adverse legate de abemaciclib.
	↑Apalutamidă	Apalutamida este un inductor moderat până la puternic al CYP3A4 și acest lucru poate conduce la scăderea expunerii la PF-07321332/ritonavir și la pierderea potențială a răspunsului virusologic. Suplimentar, concentrațiile serice ale apalutamidei pot fi crescute la administrarea concomitentă cu ritonavir, determinând posibile evenimente adverse grave, inclusiv convulsii. Administrarea concomitentă a Paxlovid cu apalutamidă nu este recomandată.
	↑Ceritinib	Concentrațiile serice ale ceritinibului pot fi crescute de către ritonavir din cauza inhibării CYP3A și P-gp. Este necesară prudență la administrarea de ceritinib cu Paxlovid. Consultați RCP-ul ceritinib pentru recomandări de ajustare a dozelor. Monitorizați reacțiile adverse legate de ceritinib.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vincristină, ↑Vinblastină	Concentrațiile serice pot fi crescute la administrarea concomitentă cu ritonavir, determinând creșterea incidenței reacțiilor adverse.
	↑Encorafenib	Concentrațiile serice ale encorafenibului pot fi crescute la administrarea concomitentă cu ritonavir, determinând creșterea riscului de toxicitate, inclusiv riscul de reacții adverse grave, cum este prelungirea intervalului QT. Administrarea concomitentă de encorafenib și ritonavir trebuie evitată. Dacă se consideră că beneficiul depășește riscul și trebuie utilizat ritonavir, pacienții trebuie monitorizați cu atenție din punctul de vedere al siguranței. Administrarea concomitentă de fostamatinib cu ritonavir poate determina

Tabelul 1: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑Fostamatinib ↑Ibrutinib ↑Neratinib ↑Venetoclax	creșterea expunerii la metabolitul fostamatinib R406, ceea ce poate duce la reacții adverse asociate dozei, cum sunt hepatotoxicitate, neutropenie, hipertensiune arterială sau diaree. Consultați RCP pentru fostamatinib privind scăderea dozei în cazul în care apar astfel de evenimente. Concentrațiile serice ale ibrutinibului pot fi crescute din cauza inhibării CYP3A de către ritonavir, ceea ce duce la un risc crescut de toxicitate, inclusiv riscul apariției sindromului de liză tumorală. Administrarea concomitentă de ibrutinib și ritonavir trebuie evitată. Dacă se consideră că beneficiul depășește riscul și trebuie utilizat ritonavir, reduceți doza de ibrutinib la 140 mg și monitorizați îndeaproape pacientul pentru toxicitate. Concentrațiile serice pot fi crescute din cauza inhibării CYP3A4 de către ritonavir. Utilizarea concomitentă a neratinib cu Paxlovid este contraindicată din cauza reacțiilor potențiale grave și/sau care pot pune viața în pericol, inclusiv hepatotoxicitatea (vezi pct. 4.3). Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir, având ca rezultat creșterea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de creștere a dozei și este prin urmare contraindicată (vezi pct. 4.3 și consultați RCP pentru venetoclax). Pentru pacienții care au finalizat perioada de creștere a dozei și au o doză zilnică constantă de venetoclax, reduceți doza de venetoclax cu cel puțin 75% atunci când sunt utilizate cu inhibitori puternici ai CYP3A (consultați RCP pentru venetoclax pentru instrucțiuni de dozare).
Anticoagulante	↑Rivaroxaban (153%, 53%)	Inhibarea CYP3A și P-gp duce la creșterea concentrațiilor plasmatice și a efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban, care poate duce la un risc crescut de sângerare. Prin urmare, administrarea ritonavir nu este recomandată la pacienții cărora li se administrează rivaroxaban.

Tabelul 1: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑Vorapaxar Warfarină, ↑↓S-Warfarină (9%, 9%), ↓↔R-Warfarină (33%)	Concentrațiile serice pot fi crescute din cauza inhibării CYP3A de către ritonavir. Nu este recomandată administrarea concomitentă de vorapaxar cu Paxlovid (vezi RCP pentru vorapaxar). Inducerea CYP1A2 și CYP2C9 duce la valori scăzute ale R-warfarinei, în timp ce se observă un efect farmacocinetic redus asupra S-warfarinei atunci când este administrată concomitent cu ritonavir. Scăderea valorilor de R-warfarină poate duce la reducerea anticoagulării, de aceea se recomandă monitorizarea parametrilor de coagulare atunci când warfarina este administrată concomitent cu ritonavir.
Anticonvulsivante	Carbamazepină, Fenobarbital, Fenitoină ↓Divalproex, Lamotrigină, Fenitoină	Carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoina sunt inductori puternici al CYP3A4, iar acest lucru poate duce la o expunere scăzută la PF-07321332 și ritonavir și la pierderea potențială a răspunsului virusologic. Administrarea concomitentă a carbamazepinei, fenobarbitalului și fenitoinii cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3). Ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic induce oxidarea de către CYP2C9 și glucuronoconjugarea și, ca rezultat, este de așteptat să scadă concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor anticonvulsivante. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor serice sau a efectelor terapeutice atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu ritonavir. Fenitoina poate scădea concentrațiile serice ale ritonavirului.
Antidepresive	↑Amitriptilină, Fluoxetină, Imipramină, Nortriptilină, Paroxetină, Sertralină	Este posibil ca ritonavir administrat ca medicament antiretroviral să inhibe CYP2D6 și, în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor imipraminei, amitriptilinei, nortriptilinei, fluoxetinei, paroxetinei sau sertralinei. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu doze antiretrovirale de ritonavir (vezi pct. 4.4).

Tabelul 1: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑Desipramină (145%, 22%)	ASC și C_{max} ale metabolitului 2-hidroxi scad cu 15% și, respectiv, cu 67%. Se recomandă scăderea dozei de desipramină atunci când este administrată concomitent cu ritonavir.
Medicamente antigutoase	↑Colchicină	Este de așteptat o creștere a concentrațiilor colchicinei la administrarea concomitentă cu ritonavir. Interacțiuni medicamentoase care pun viața în pericol și care sunt letale au fost raportate la pacienții cărora li se administrează colchicină și ritonavir (inhibarea CYP3A4 și P-gp). Administrarea concomitentă a colchicinei cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Antihistaminice	↑Astemizol ↑Terfenadină ↑Fexofenadină ↑Loratadină	Concentrații plasmatice crescute ale astemizolului și terfenadin. Astfel, crește riscul de aritmii grave de la aceste medicamente și prin urmare administrarea concomitentă cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3). Ritonavir poate modifica efluxul de fexofenadină mediat de P-gp atunci când este administrat ca potențator farmacocinetic, determinând creșterea concentrațiilor fexofenadinei. Ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic inhibă CYP3A și, în consecință, este de așteptat să crească concentrațiile plasmatice ale loratadinei. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când loratadina este administrată concomitent cu ritonavir.
Antiinfecțioase	↑Rifabutină (de 4 ori, de 2,5 ori), ↑ Metabolitul 25- <i>O</i> -desacetil de rifabutină (de 38 ori, de 16 ori) ↓Voriconazol (39%, 24%)	Datorită creșterii mari a ASC a rifabutinei, scăderea dozei de rifabutină la 150 mg de 3 ori pe săptămână se recomandă atunci când este administrată concomitent cu ritonavir ca potențator farmacocinetic. Administrarea concomitentă de voriconazol și ritonavir, ca potențator farmacocinetic trebuie evitată, cu excepția cazului în care o evaluare a raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică administrarea voriconazol.

Tabelul 1: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C _{max})	Comentarii clinice
	↑Ketoconazol (de 3,4 ori, 55%)	Ritonavir inhibă metabolizarea ketoconazolului mediată prin intermediul CYP3A. Datorită incidenței crescute a reacțiilor adverse gastro-intestinale și hepatice, trebuie luată în considerare scăderea dozei de ketoconazol la administrarea concomitentă cu ritonavir.
	↑Itraconazol ^a , ↑Eritromicină	Ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic inhibă CYP3A4 și, în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale itraconazolului și eritromicinei. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse la administrarea eritromicinei sau itraconazolului concomitent cu ritonavir.
	↓Atovaquonă	Ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic induce glucuronoconjugarea și, prin urmare, având ca rezultat scăderea concentrațiilor plasmatice de atovaquonă. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor serice sau a efectelor terapeutice la administrarea atovaquonei concomitent cu ritonavir.
	↑Bedachilină	Nu este disponibil niciun studiu de interacțiune numai cu ritonavir. Datorită riscului de reacții adverse legate de bedaquilină, administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă beneficiul depășește riscul, administrarea bedaquilinei concomitent cu ritonavir trebuie făcută cu prudență. Se recomandă monitorizarea cu o frecvență crescută a electrocardiografe și monitorizarea transaminazelor (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru bedaquilină).
	Delamanid	Nu este disponibil niciun studiu de interacțiune numai cu ritonavir. Într-un studiu de interacțiuni cu alte medicamente efectuat de voluntari sănătoși cu delamanid 100 mg de două ori pe zi și lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi timp de 14 zile, expunerea la metabolitul delamanid DM-6705 a fost crescută cu 30%. Datorită riscului de prelungire a intervalului QTc asociat cu

Tabelul 1: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑ Claritromicină (77%, 31%), ↓ metabolitul 14-OH al claritromicinei (100%, 99%) Sulfametoxazol/trimetoprim ↑ Acid fusidic Rifampicină	DM-6705, dacă administrarea concomitentă de delamanid cu ritonavir este considerată necesară, se recomandă monitorizarea ECG foarte frecventă pe toată durata tratamentului cu delamanid (vezi pct.4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid). Datorită spectrului terapeutic larg al claritromicinei, nu este necesară scăderea dozei la pacienții cu funcție renală normală. Dozele de claritromicină mai mari de 1 g pe zi nu trebuie administrate concomitent cu ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic. Pentru pacienții cu insuficiență renală, trebuie luată în considerare o scădere a dozei de claritromicină: pentru pacienții cu clearance-ul creatininei de 30 până la 60 ml/min, doza trebuie redusă cu 50%, pentru pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min, doza trebuie să fie redusă cu 75%. Ajustarea dozei de sulfametoxazol/trimetoprim în timpul tratamentului concomitent cu ritonavir nu ar trebui să fie necesară. Administrarea concomitentă de ritonavir poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice atât ale acidului fusidic, cât și ale ritonavir și, prin urmare, este contraindicată (vezi pct. 4.3). Rifampicina este un inductor puternic al CYP3A4, iar acest lucru poate duce la o expunere scăzută la PF-07321332/ritonavir și la pierderea potențială a răspunsului virusologic. Administrarea concomitentă a rifampicinei cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Tabelul 1: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
Anti-HIV	↑Efavirenz (21%) ↑Maraviroc (161%, 28%) ↓Raltegravir (16%, 1%) ↓Zidovudină (25%, ND)	O frecvență mai mare a reacțiilor adverse (de exemplu, amețeli, greață, parestezie) și a anomaliilor la testele de laborator (creșterea enzimelor hepatice) a fost observată la administrarea efavirenzului concomitent cu ritonavir. Ritonavir determină creșterea concentrațiilor serice ale maravirocului ca urmare a inhibării CYP3A. Maraviroc poate fi administrat în asociere cu ritonavir pentru a determina creșterea expunerii la maraviroc. Pentru mai multe informații, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru maraviroc. Administrarea concomitentă de ritonavir și raltegravir are ca rezultat o reducere minoră a concentrațiilor plasmatice ale raltegravirului. Ritonavir poate induce glucuronoconjugarea zidovudinei, determinând o ușoară scădere a concentrațiilor plasmatice ale zidovudinei. Modificările dozei nu trebuie să fie necesare.
Anti-VHC	↑Glecaprevir/pibrentasvir	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării P-gp, BCRP și OATP1B de către ritonavir. Administrarea concomitentă de glecaprevir/pibrentasvir și Paxlovid nu este recomandată din cauza riscului crescut de creștere a ALT asociată cu creșterea expunerii la glecaprevir.
Antipsihotice	↑Clozapină, ↑Pimozidă ↑Haloperidol, ↑Risperidonă, ↑Tioridazină	Administrarea concomitentă de ritonavir poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de clozapină sau pimozidă și, prin urmare, este contraindicată (vezi pct. 4.3). Este posibil ca ritonavir să inhibe CYP2D6 și, în consecință, având ca rezultat creșterea concentrațiilor de haloperidol, risperidonă și tioridazină. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu doze antiretrovirale de ritonavir. Datorită inhibării CYP3A de către

Tabelul 1: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑Lurasidonă ↑Quetiapină	ritonavir, este de așteptat să crească concentrațiile de lurasidonă. Administrarea concomitentă cu lurasidonă este contraindicată (vezi pct. 4.3). Datorită inhibării CYP3A de către ritonavir, este de așteptat să crească concentrațiile de quetiapină. Administrarea concomitentă de Paxlovid și quetiapină este contraindicată deoarece poate determina creșterea toxicității legate de quetiapină (vezi pct. 4.3).
Agoniști β_2 (cu durată lungă de acțiune)	↑Salmeterol	Ritonavir inhibă CYP3A4 având ca rezultat o creștere pronunțată a concentrațiilor plasmatice de salmeterol. Prin urmare, utilizarea concomitentă nu este recomandată.
Blocante ale canalelor de calciu	↑Amlodipină, ↑Diltiazem, ↑Nifedipină	Ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic sau ca medicament antiretroviral inhibă CYP3A4 și, în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale antagoniștilor canalelor de calciu. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu ritonavir.
Antagoniști de endotelină	↑Bosentan ↑Riociguat	Administrarea concomitentă de bosentan și ritonavir poate determina creșterea concentrațiilor maxime (C_{max}) ale bosentanului la starea de echilibru și ASC. Concentrațiile serice pot fi crescute datorită inhibării CYP3A și P-gp de către ritonavir. Nu este recomandată administrarea concomitentă de riociguat cu Paxlovid (vezi RCP pentru riociguat).
Derivați de ergot	↑Dihidroergotamină, ↑Ergonovină, ↑Ergotamină, ↑Metilergonovină	Administrarea concomitentă de ritonavir poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale derivaților de ergot și, prin urmare, este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Agenți pentru motilitatea tractului gastrointestinal	↑Cisapridă	Concentrații plasmatice crescute de cisapridă. Astfel, crește riscul de aritmii grave de la acest medicament și prin urmare utilizarea concomitentă cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Medicamente pe bază de plante	Sunătoare	Preparatele pe bază de plante care conțin sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) datorită riscului de concentrații plasmatice scăzute și efecte clinice reduse ale PF-07321332 și ritonavir și prin urmare administrarea

Tabelul 1: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
		concomitentă cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Inhibitori de HMG-CoA reductază	↑Atorvastatină, Fluvastatină, Lovastatină, Pravastatină, Rosuvastatină, Simvastatină	Inhibitorii de HMG Co-A reductază, care sunt foarte dependenți de metabolizare prin intermediul CYP3A, cum sunt lovastatină și simvastatină, pot avea concentrații plasmatice semnificativ crescute atunci când sunt administrați concomitent cu ritonavir administrat ca medicament antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic. Deoarece concentrațiile crescute de lovastatină și simvastatină pot predispuce pacienții la miopatii, inclusiv rabdomioliză, asocierea acestor medicamente cu ritonavir este contraindicată (vezi pct.4.3). Atorvastatina este mai puțin dependentă de CYP3A pentru metabolizare. Deși eliminarea rosuvastatinei nu depinde de CYP3A, s-a raportat o creștere a expunerii la rosuvastatină în cazul administrării concomitente de ritonavir. Mecanismul acestei interacțiuni nu este clar, dar se poate datora inhibării proteinelor transportoare. Atunci când este utilizată cu ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic sau ca medicament antiretroviral, trebuie administrate cele mai mici doze posibile de atorvastatină sau rosuvastatină. Metabolizarea pravastatinei și fluvastatinei nu este dependentă de CYP3A și nu se anticipează interacțiuni cu ritonavir. Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă fluvastatina sau pravastatina.
Contraceptive hormonale	↓Etinilestradiol (40%, 32%)	Datorită reducerilor concentrațiilor etinilestradiolului, trebuie avute în vedere metode contraceptive de tip barieră sau alte metode contraceptive non-hormonale, în cazul utilizării concomitente de ritonavir, atunci când este dozat ca agent antiretroviral sau ca intensificator farmacologic. Este posibil ca ritonavir să modifice profilului de sângerare uterin și să reducă eficacitatea contraceptivelor care conțin estradiol.
Imunosupresoare	↑Ciclosporină, ↑Tacrolimus, ↑Everolimus	Ritonavirul administrat ca potențator farmacocinetic sau ca medicament antiretroviral inhibă CYP3A4 și, prin urmare, se anticipează o creștere a concentrațiilor plasmatice de ciclosporină,

Tabelul 1: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
		tacrolimus sau everolimus. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu ritonavir.
Medicamente care modifică concentrația lipidelor	↑Lomitapidă	Inhibitorii CYP3A4 determină creșterea expunerii la lomitapidă, inhibitorii puternici crescând expunerea de aproximativ 27 de ori. Datorită inhibării CYP3A de către ritonavir, este de așteptat să crească concentrațiile de lomitapidă. Utilizarea concomitentă a Paxlovid cu lomitapidă este contraindicată (vezi informațiile privind prescrierea pentru lomitapidă) (vezi pct. 4.3).
Inhibitori de fosfodiesterază (PDE5)	↑Avanafil (de 13 ori, de 2,4 ori) ↑Sildenafil (de 11 ori, de 4 ori) ↑Tadalafil (124%, ↔) ↑Vardenafil (de 49 ori, de 13 ori)	Administrarea concomitentă a avanafil cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă a sildenafil pentru tratamentul disfuncției erectile cu ritonavir, administrat ca medicament antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic trebuie făcută cu precauție și în niciun caz dozele de sildenafil nu trebuie să depășească 25 mg în 48 de ore. Administrarea concomitentă a sildenafilului cu Paxlovid este contraindicată la pacienții care urmează tratament pentru hipertensiune pulmonară arterială (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă a tadalafilului, administrat pentru tratamentul disfuncției erectile, cu ritonavir administrat ca medicament antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic trebuie făcută cu precauție, la doze reduse de cel mult 10 mg tadalafil la fiecare 72 de ore, cu monitorizare crescută a reacțiilor adverse. Administrarea concomitentă a vardenafilului cu Paxlovid este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Sedative/hipnotice	↑Clorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam, ↑Administrat oral și parenteral	Administrarea concomitentă de ritonavir poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale clorazepatului, diazepamului, estazolamului și flurazepamului și, prin urmare, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Tabelul 1: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	Midazolam	Midazolamul este metabolizat semnificativ prin intermediul CYP3A4. Administrarea concomitentă cu Paxlovid poate determina o creștere mare a concentrației de midazolam. Concentrațiile plasmatice ale midazolamului se anticipează să fie semnificativ mai mari la administrarea midazolamului pe cale orală. Prin urmare, Paxlovid nu trebuie administrat concomitent cu midazolam administrat pe cale orală (vezi pct. 4.3), în timp ce se recomandă prudență la administrarea concomitentă de Paxlovid și midazolam pe cale parenterală. Date de la utilizarea concomitentă a midazolam administrat injectabil cu alți inhibitori de protează sugerează o posibilă creștere de 3 până la 4 ori a concentrațiilor plasmatice de midazolam. Dacă Paxlovid este administrat concomitent cu midazolam formă injectabilă, această administrare trebuie făcută într-o unitate de terapie intensivă (UTI) sau într-o unitate similară care asigură o monitorizare clinică atentă și o abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de midazolam, în special dacă se administrează mai mult de o singură doză de midazolam.
	↑Triazolam (de > 20 ori, 87%)	Administrarea concomitentă de ritonavir poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale triazolamului și, prin urmare, este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	↓Petidină (62%, 59%), ↑Metabolit norpetidină (47%, 87%)	Administrarea concomitentă de petidină și ritonavir este contraindicată din cauza concentrațiilor crescute ale metabolitului norpetidină, care are atât activitate analgezică, cât și activitate de stimulare a SNC. Concentrațiile crescute de norpetidină pot determina creșterea riscului de reacții asupra SNC (de exemplu, convulsii), (vezi pct. 4.3).
	↑Alprazolam (de 2,5 ori, ↔)	Metabolizarea alprazolamului este inhibată după administrarea ritonavirului. Se recomandă prudență în primele câteva zile când alprazolam este administrat concomitent cu ritonavir, administrat ca

Tabelul 1: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑Buspironă	medicament antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic, înainte de biotransformarea alprazolam. Ritonavir administrat ca potențator farmacocinetic sau ca medicament antiretroviral inhibă CYP3A și, în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale buspironi. Se recomandă monitorizare atentă a efectelor terapeutice și reacțiilor adverse atunci când buspirona se administrează concomitent cu ritonavir.
Medicamente sedativ hipnotice	↑Zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem poate fi administrat concomitent cu ritonavir cu monitorizarea atentă a efectelor sedative excesive.
Medicamente pentru dependența de nicotină	↓Bupropionă (22%, 21%)	Bupropiona este metabolizată în principal prin intermediul CYP2B6. Este de așteptat ca administrarea concomitentă de bupropionă cu doze repetate de ritonavir să scadă concentrațiile de bupropionă. Se consideră că aceste efecte reprezintă inducerea metabolizării bupropionei. Cu toate acestea, deoarece s-a demonstrat că ritonavir inhibă și CYP2B6 <i>in vitro</i> , doza recomandată de bupropionă nu trebuie depășită. Spre deosebire de administrarea pe termen lung a ritonavir, nu a existat nicio interacțiune semnificativă cu bupropiona după administrarea pe termen scurt de doze mici de ritonavir (200 mg de două ori pe zi timp de 2 zile), ceea ce sugerează că scăderile concentrațiilor de bupropionă pot apărea la câteva zile după inițierea tratamentului administrării concomitente de ritonavir.
Corticosteroizi	Propionat de fluticazonă administrat pe cale inhalatorie, injectabilă sau intranasal, Budesonidă, Triamcinolon	Efecte sistemice ale corticosteroizilor, inclusiv sindromul Cushing și supresia glandei corticosuprarenale (s-a observat că valorile plasmatice de cortizol au scăzut cu 86%), au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat ritonavir și propionat de fluticazonă pe cale inhalatorie sau intranasală; efecte similare s-ar putea constata și în cazul altor corticosteroizi metabolizați de către CYP3A, de exemplu budesonidă și triamcinolon. În consecință, administrarea concomitentă de ritonavir administrat ca medicament antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic și a acestor glucocorticoizi nu este recomandată decât dacă beneficiul

Tabelul 1: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa de medicamente	Medicamente în cadrul clasei (modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑Dexametazonă ↑Prednisolon (28%, 9%)	potențial al tratamentului depășește riscul efectelor sistemice ale corticosteroizilor. Trebuie luată în considerare fie scăderea dozei de glucocorticoid și monitorizarea atentă a reacțiilor adverse locale și sistemice, fie trecerea la un glucocorticoid care nu este un substrat pentru CYP3A4 (de exemplu, beclometazonă). În plus, în cazul întreruperii administrării glucocorticoizilor, poate fi necesară scădere progresivă a dozei pe o perioadă mai lungă. Ritonavir, administrat ca potențator farmacocinetic sau ca medicament antiretroviral inhibă CYP3A și, prin urmare, este anticipată creșterea concentrațiilor plasmatice de dexametazonă. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când dexametazona se administrează concomitent cu ritonavir. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când prednisolon este administrat concomitent cu ritonavir. ASC a metabolitului prednisolon a crescut cu 37% și 28% după 4 și, respectiv, 14 zile de ritonavir.
Terapie de substituție hormonală tiroidiană	Levotiroxină	După punerea pe piață, s-au raportat cazuri care au indicat o posibilă interacțiune dintre medicamentele care conțin ritonavir și levotiroxină. Hormonul de stimulare tiroidiană (TSH) trebuie monitorizat la pacienții tratați cu levotiroxină cel puțin în prima lună după începerea și/sau încetarea tratamentului cu ritonavir.

Abrevieri: ALT=alanin aminotransferază.; ASC=aria de sub curbă

Efectele altor medicamente asupra PF-07321332

Administrarea concomitentă de doze multiple de 200 mg de itraconazol administrat pe cale orală a crescut ASC_{tau} și C_{max} ale PF-07321332. Ratele mediilor geometrice ajustate (Î 90%) pentru ASC_{tau} și C_{max} ale PF-07321332 au fost 138,82% (129,25%, 149,11%) și respectiv 118,57% (112,50%, 124,97%), atunci când PF-07321332/ritonavir a fost administrat concomitent cu doze multiple de itraconazol, comparativ cu PF-07321332/ritonavir administrat singur.

Administrarea concomitentă de doze multiple de 300 mg de carbamazepină administrată pe cale orală a scăzut ASC_{inf} și C_{max} ale PF-07321332. Ratele mediilor geometrice ajustate pentru ASC_{inf} și C_{max} ale PF-07321332 (Î 90%) au fost 44,50 % (Î 90%: 33,77%, 58,65%) și respectiv 56,82%

(Î 90%: 47,04%, 68,62%), după administrarea concomitentă de PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg de doze multiple de carbamazepină, comparativ cu PF-07321332/ritonavir administrat singur.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

La om nu există date cu privire la utilizarea Paxlovid în timpul sarcinii pentru a informa asupra riscurilor asociate cu medicamentul privind efectele dăunătoare asupra dezvoltării fătului; femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Paxlovid și ca măsură de precauție, timp de 7 zile după finalizarea tratamentului cu Paxlovid.

Utilizarea ritonavirului poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale combinate. Paciente care utilizează contraceptive hormonale combinate trebuie sfătuite să utilizeze o metodă de contracepție alternativă eficientă sau metodă suplimentară de contracepție de tip barieră în timpul tratamentului cu Paxlovid și timp de un ciclu menstrual după oprirea tratamentului cu Paxlovid (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea Paxlovid la femeile gravide.

În studiile de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolani sau iepuri, nu a existat niciun efect legat de PF-07321332 asupra morfologiei fetale sau asupra viabilității embrio-fetale la nicio doză, deși la iepure au fost observate greutăți fetale mai scăzute (vezi pct. 5.3).

Un număr mare de femei gravide expuse la ritonavir în timpul sarcinii nu indică nicio creștere a ratei malformațiilor congenitale comparativ cu ratele observate în sistemele de supraveghere a malformațiilor congenitale în funcție de grupa de pacienți.

Datele de la animale tratate cu ritonavir au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Paxlovid nu este recomandat în timpul sarcinii sau la femeile aflate la vârsta fertilă și care nu utilizează o metodă de contracepție, cu excepția cazului în care situația clinică necesită tratament cu Paxlovid.

Alăptarea

Nu există date la om provenite din utilizarea Paxlovid în timpul alăptării.

Nu se cunoaște dacă PF-07321332 este prezent în laptele matern la om sau animale, și nu se cunosc nici efectele sale asupra nou-născutului/sugarului alăptat sau efectele asupra secreției lactate. Datele limitate publicate raportează că ritonavir este prezent în laptele matern. Nu există informații despre efectele ritonavir asupra nou-născutului/sugarului alăptat sau despre efectele medicamentului asupra secreției lactate. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născut/sugar. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului și ca măsură de precauție, timp de 7 zile după finalizarea tratamentului cu Paxlovid.

Fertilitatea

Nu există date la om cu privire la efectul Paxlovid (PF-07321332 și ritonavir) asupra fertilității. Atât PF-07321332, cât și ritonavir testate separat, nu au produs niciun efect asupra fertilității la șobolani (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Este de așteptat ca Paxlovid să nu aibă influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Paxlovid (PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg) la fiecare 12 ore timp de 5 zile și timp de 34 de zile după ultima doză au fost disgeuzie (5,6%), diaree (3,1%), cefalee (1,4%) și vărsături 1,1%).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din Tabelul 2 sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de categoria de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Reacții adverse cu Paxlovid

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Categorie de frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Disgeuzie, cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, vărsături

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Tratamentul supradozajului cu Paxlovid trebuie să cuprindă măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu Paxlovid.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: {grupa}, codul ATC: <{codul}> <încă nealocat>

Mecanism de acțiune

PF-07321332 este un inhibitor peptidomimetic al proteazei principale a SARS-CoV-2 (Mpro), numită și proteaza de tip 3C (3CLpro) sau proteaza nsp5. Inhibarea SARS-CoV-2 Mpro face ca proteina să fie incapabilă să proceseze precursorii poliproteici care conduce la împiedicarea replicării virale.

Ritonavir inhibă metabolizarea PF-07321332 mediată de CYP3A, furnizând astfel concentrații plasmatice crescute de PF-07321332.

Activitate antivirală

PF-07321332 a prezentat activitate antivirală împotriva infecției cu SARS-CoV-2 a celulelor dNHBE, o linie celulară primară de celule epiteliale alveolare pulmonare umane (valoarea de EC_{50} de 61,8 nM și valoarea EC_{90} de 181 nM) după 3 zile de expunere la medicament. PF-07321332 a avut activitate antivirală a culturii celulare (cu valori EC_{50} în intervalul nanomolar scăzut ≤ 3 ori față de USA-WA1/2020) împotriva variantelor izolate SARS-CoV-2 aparținând Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37) Mu (B.1.621) și Omicron (B.1.1.529). Varianta Beta (B.1.351) a fost varianta testată cel mai puțin sensibilă, cu o susceptibilitate redusă de aproximativ 3,3 ori față de varianta izolată USA-WA1/2020.

Rezistență

În prezent, nu sunt disponibile date despre rezistența antivirală pentru PF-07321332 cu SARS-CoV-2. Studiile de evaluare a selecției rezistenței la PF-07321332 cu SARS-CoV-2 în cultura celulară și studiile clinice nu au fost finalizate. Este disponibil numai un studiu de selecție a rezistenței *in vitro* cu proteaza virusului hepatitei murine (MHV)-Mpro. Acesta a arătat o scădere de 4,4 până la 5 ori a susceptibilității PF-07321332 față de virusurile mutante cu 5 mutații (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) în proteaza MHV-Mpro după 10 treceri în cultura celulară. Nu este cunoscută relevanța acestui lucru pentru SARS-CoV-2.

Eficacitate clinică

Eficacitatea Paxlovid se bazează pe analiza interimară și analiza finală de susținere a EPIC-HR, un studiu de fază 2/3, randomizat, în regim dublu orb, controlat cu placebo efectuat la participanți adulți simptomatici, nespitalizați cu un diagnostic de infecție SARS-CoV-2 confirmat de laborator. Participanții eligibili au avut vârsta de 18 ani și peste cu cel puțin 1 dintre următorii factori de risc pentru progresia către boala severă: diabet, supraponderabilitate ($IMC > 25$), boală cronică de plămâni (inclusiv astm), boală cronică a rinichilor, fumător curent, boală imunosupresivă sau tratament imunosupresiv, boală cardiovasculară, hipertensiune arterială, siclemie, tulburări de neurodezvoltare, cancer activ, dependență tehnologică legată de sănătate sau aveau vârsta de 60 de ani sau peste, indiferent de comorbidități. Participanții cu debutul simptomelor de COVID-19 de ≤ 5 zile au fost incluși în studiu. Studiul a exclus indivizi cu infecție anterioară cu COVID-19 în antecedente sau vaccinarea.

Participanții au fost randomizați (1:1) pentru a primi Paxlovid (PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg) sau placebo pe cale orală la fiecare 12 ore timp de 5 zile. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost proporția de participanți cu spitalizare legată de COVID-19 sau deces de orice cauză până în ziua 28. Analiza a fost efectuată pe setul de analiză a intenției de tratament modificate (ITm) [toți pacienții tratați cu debutul simptomelor de ≤ 3 zile care la momentul inițial nu primiseră și nici nu era de așteptat să primească tratament pentru COVID-19 cu anticorpi monoclonali terapeutici (mAb)], setul de analiză ITm1 (toți pacienții tratați cu debutul simptomelor de ≤ 5 zile care la momentul inițial nu primiseră și nici nu era de așteptat să primească tratament pentru COVID-19 cu mAb terapeutici), și setul de analiză ITm2 (toți pacienții tratați cu debutul simptomelor de ≤ 5 zile).

În total, 2246 de participanți au fost randomizați pentru a primi fie Paxlovid, fie placebo. La momentul inițial, vârsta medie a fost de 46 ani, cu 13% dintre participanți cu vârsta de 65 ani și mai vârstnici (3% cu vârsta de 75 ani și mai vârstnici); 51% au fost bărbați; 72% au fost albi, 5% au fost negri, 14% au fost asiatici, 45% au fost hispanici sau latinoamericani; 66% dintre participanți au avut debutul simptomelor la ≤ 3 zile de la inițierea tratamentului de studiu; 81% au avut un $IMC \geq 25$ kg/m² (37% un $IMC \geq 30$ kg/m²); 12% au avut diabet zaharat; mai puțin de 1% din populația de studiu a avut imunodeficiență, 47% dintre participanți au fost serologic negativi la momentul inițial și 51% au fost serologic pozitivi. Media (DS) încărcăturii virale la momentul inițial a fost 4,63 log₁₀ copii/ml (2,87); 26% dintre participanți au avut o încărcătură virală la momentul inițial de $> 10^7$ (copii/ml); 6,2% dintre participanți fie au primit, fie era de așteptat să primească tratament cu mAb terapeutici pentru COVID-19 la momentul randomizării și au fost excluși din analizele ITm și ITm1. Varianta primară SARS-CoV-2 în ambele brațe de tratament a fost Delta (98%), în mare parte clada 21J (pe baza analizei intermediare).

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost echilibrate între grupele cu Paxlovid și placebo.

Determinarea eficacității primare s-a bazat pe o analiză intermediară planificată a 774 de pacienți din populația mITT. Reducerea riscului estimat a fost de -6,3% cu IC 95% neajustat de (-9,0%, -3,6%) și un IC 95% de (-10,61%, -2,02%) la ajustarea pentru multiplicitate. Valoarea p pe două fețe a fost <0,0001, cu un nivel de semnificație pe două părți de 0,002.

Tabelul 3 prezintă rezultatele criteriului final principal în analiza grupei de pacienți ITm1 pentru întregul set de date la terminarea studiului.

Tabelul 3: Rezultatele de eficacitate la adulții nespitalizați cu COVID-19, dozați în interval de 5 zile de la debutul simptomelor, care nu au primit tratament pentru COVID-19 cu anticorpi monoclonali la momentul inițial (setul de analiză ITm1)

	Paxlovid (N=1039)	Placebo (N=1046)
Spitalizare legată de Covid-19 sau deces din orice cauză până în ziua 28		
n (%)	8 (0,8%)	66 (6,3%)
Reducerea față de placebo ^a [ÎI 95%], %	-5,62 (-7,21, -4,03)	
Mortalitatea de orice cauză până în ziua 28, %	0	12 (1,1%)

Abrevieri: ÎI = interval de încredere.

a. Proporția estimată cumulată de participanți spitalizați sau decese până în ziua 28 a fost calculată pentru fiecare grupă de tratament utilizând metoda Kaplan-Meier, în care subiecții fără spitalizare sau status de deces până în ziua 28 au fost cenzurați în momentul întreruperii studiului.

Reducerea riscului estimat a fost de -5,8% cu 95% ÎI de (-7,8%, -3,8%) la participanții cărora li s-a administrat doza în decurs de 3 zile de la debutul simptomatologiei și -5,2% cu 95% IC de (-7,9%, -2,5%) în subgrupul mITT1 de participanți cărora li s-a administrat doza în > 3 zile de la debutul simptomatologiei.

Au fost observate rezultate concordante în analiza finală a grupelor de pacienți ITm și ITm2. În total, 1379 pacienți au fost incluși în analiza grupei de pacienți ITm. Ratele evenimentelor au fost 5/697 (0,72%) în grupa cu Paxlovid, și 44/682 (6,45) în grupa cu placebo.

Tabelul 4: Progresia COVID-19 (spitalizare sau deces) până în ziua 28 la adulți simptomatici cu risc crescut de progresie spre boală severă; setul de analiză ITm1

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Număr de pacienți	N=1039	N=1046
Serologie negativă	n=487	n=505
Pacienți cu spitalizare sau deces ^a (%)	7 (1,4%)	58 (11,5%)
Proporția estimată pe parcursul a 28 zile [ÎI 95%], %	1,47 (0,70, 3,05)	11,71 (9,18, 14,89)
Reducerea față de placebo [ÎI 95%]	-10,25 (-13,28, -7,21)	
Valoarea p	p<0,0001	
Serologie pozitivă	n=540	n=528
Pacienți cu spitalizare sau deces ^a (%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)
Proporția estimată pe parcursul a 28 zile [ÎI 95%], %	0,19 (0,03, 1,31)	1,52 (0,76, 3,02)
Reducerea față de placebo [ÎI 95%]	-1,34 (-2,45, -0,23)	
Valoarea p	p=0,0180	

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; ITm=intenția de tratament modificată. Toți participanții care au fost repartizați aleatoriu la intervenția de studiu, care au luat cel puțin 1 doză din intervenția de studiu, care la momentul inițial nu au primit nici nu era de așteptat să primească tratament cu anticorpi

monoclonali terapeutici împotriva COVID-19 și care au fost tratați ≤ 5 zile după debutul simptomelor de COVID-19.

Seropozitivitatea a fost definită dacă rezultatele au fost pozitive la un test serologic imunologic specific pentru anticorpii gazdă fie la proteina virală S sau la proteina virală N.

Este prezentată diferența dintre proporțiile din cele 2 grupe de tratament și intervalele lor de încredere 95% pe baza aproximării normale a datelor.

a. Spitalizare legată de COVID-19 sau deces de orice cauză.

Rezultatele de eficacitate pentru ITm1 au fost concordante în cadrul subgrupelor de participanți inclusiv vârsta (≥ 65 ani) și IMC ($IMC > 25$ și $IMC > 30$) și diabetul.

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Paxlovid la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul COVID-19 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica PF-07321332/ritonavir a fost studiată la participanți sănătoși.

Ritonavir este administrat cu PF-07321332 ca intensificator farmacocinetic care duce la concentrații sistemice mai mari de PF-07321332. După doze repetate de PF-07321332/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg și 500 mg/100 mg administrate de două ori pe zi, creșterea expunerii sistemice în starea de echilibru pare să fie mai mică decât proporțional cu doza. Dozări multiple în timp de 10 zile au atins starea de echilibru în ziua 2, cu o acumulare de aproximativ 2 ori. Expunerile sistemice în ziua 5 au fost similare cu ziua 10 în cadrul tuturor dozelor.

Absorbție

După administrarea orală de PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg după o singură doză, media geometrică a C_{max} și a ASC_{inf} pentru PF-07321332 în starea de echilibru a fost de 2,21 $\mu\text{g/ml}$ și respectiv 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Timpul mediu până la C_{max} (T_{max}) a fost de 3,00 ore. Media aritmetică a timpului de înjumătățire pentru eliminarea terminală a fost de 6,1 ore.

După administrarea orală de PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg după o singură doză, media geometrică a C_{max} și ASC_{inf} pentru ritonavir a fost de 0,36 $\mu\text{g/ml}$ și respectiv 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Timpul mediu până la C_{max} (T_{max}) a fost de 3,98 ore. Media aritmetică a timpului de înjumătățire pentru eliminarea terminală a fost de 6,1 ore.

Efectul alimentelor asupra absorbției orale

Dozarea cu o masă cu conținut crescut de grăsimi a crescut modest expunerea la PF-07321332 (o creștere de aproximativ 15% a mediei C_{max} și o creștere de 1,6% a mediei ASC_{last}) față de condițiile de repaus alimentar după administrarea unei forme farmaceutice de suspensie de PF-07321332, administrată concomitent cu comprimate de ritonavir.

Distribuție

Legarea de proteine a PF-07321332 în plasma umană este de aproximativ 69%.

Legarea de proteine a ritonavir în plasma umană este de aproximativ 98 – 99%.

Metabolizare

Studiile *in vitro* care au evaluat PF-07321332 fără ritonavir concomitent sugerează că PF-07321332 este metabolizat în principal de CYP3A4. PF-07321332 nu inhibă reversibil CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 sau CYP1A2 *in vitro* la concentrațiile relevante clinic. PF-07321332 nu este un inductor sau substrat al altor enzime CYP altele decât CYP3A, pentru care PF-07321332/ritonavir este un inhibitor. Administrarea PF-07321332 cu ritonavir inhibă metabolismul PF-07321332. În plasmă, singura entitate observată legată de medicament a fost PF-07321332 nemodificat. Au fost observați metaboliți minori ai oxidării în fecale și urină.

Studiile *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani au demonstrat că citocromul P450 3A (CYP3A) este izoforma majoră implicată în metabolismul ritonavirului, deși CYP2D6 contribuie, de asemenea, la formarea metabolitului de oxidare M-2.

Dozele scăzute de ritonavir au demonstrat efecte profunde asupra farmacocineticii altor inhibitori de proteaze (și a altor medicamente metabolizate de CYP3A4) și alți inhibitori de proteaze pot influența farmacocinetica ritonavir.

Eliminare

Calea principală de eliminare a PF-07321332 atunci când este administrat cu ritonavir a fost excreția renală a medicamentului intact. Aproximativ 49,6% și 35,3% din doza administrată de PF-07321332 300 mg a fost recuperată din urină și respectiv din fecale. PF-07321332 a fost entitatea predominantă legată de medicament cu cantități mici de metaboliți care provin din reacțiile de hidroliză în producții de excreție. În plasmă, singura entitate cuantificabilă legată de medicament a fost PF-07321332 nemodificat.

Studiile efectuate la om cu ritonavir radiomarcate au demonstrat că eliminarea ritonavir s-a făcut în principal pe calea sistemului hepatobiliar; aproximativ 86% și marcajul radioactiv a fost recuperat din fecale, o parte din acesta fiind de așteptat să fie ritonavir neabsorbit.

Grupe specifice de pacienți

Farmacocinetica PF-07321332/ritonavir în funcție de vârstă și sex nu a fost evaluată.

Grupe rasiale sau etnice

Expunerea sistemică la participanții japonezi a fost numeric mai scăzută, dar nu diferită clinic în mod semnificativ față de cea a participanților occidentali.

Pacienți cu insuficiență renală

Comparativ cu participanții sănătoși din grupul de control fără insuficiență renală, C_{max} și ASC ale PF-07321332 la pacienții cu insuficiență renală ușoară au fost cu 30% și 24% mai mari, la pacienții cu insuficiență renală moderată au fost cu 38% și 87% mai mari, și la pacienții cu insuficiență renală severă au fost cu 48% și respectiv 204% mai mari.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Comparativ cu participanții sănătoși din grupul de control fără insuficiență hepatică, FC PF-07321332 la pacienții cu insuficiență hepatică moderată nu a fost semnificativ diferită. Rata ajustată a mediei geometrice (Î 90%) a ASC_{inf} și C_{max} ale PF-07321332 comparând insuficiență hepatică moderată (test cu funcția hepatică normală (referință) a fost 98,78% (70,65%, 138,12%) și respectiv 101,96% (74,20%, 140,11%).

PF-07321332/ritonavir nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Studii privind interacțiunile efectuate cu PF-07321332/ritonavir

CYP3A4 a fost principala cale care a contribuit la metabolismul oxidativ al PF-07321332, atunci când

PF-07321332 a fost testat singur pe microzomi hepatici umani. Ritonavir este un inhibitor al CYP3A și determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale PF-07321332 și ale altor medicamente care sunt metabolizate în principal de CYP3A. Deși este administrat concomitent cu ritonavir ca potențator farmacocinetic, există potențial ca inhibitorii sau inductorii puternici să modifice farmacocinetica PF-07321332.

PF-07321332 nu inhibă reversibil CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 sau CYP1A2 *in vitro* la concentrațiile relevante clinic. Rezultatele studiilor *in vitro* au arătat că PF-07321332 poate fi inductor al CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 și CYP2C9. Relevanța clinică nu este cunoscută.

Pe baza datelor *in vitro*, PF-07321332 are un potențial scăzut de a inhiba BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 și OCT2. Există un potențial ca PF-07321332 să inhibe MDR1, MATE1, OCT1 și OATP1B1 la concentrații relevante clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii non-clinice de siguranță cu PF-07321332 în asociere cu ritonavir.

PF-07321332

Studiile de toxicitate cu doză repetată și de genotoxicitate nu au evidențiat niciun risc datorat PF-07321332. Nu au fost observate niciun fel de reacții adverse în studiile de fertilitate și dezvoltare embrio-fetală la șobolani. Un studiu la iepuroaice gestante a arătat o scădere adversă a greutateii corporale fetale, în absența toxicității materne semnificative. Expunerea sistemică (ASC₂₄) la iepuri la doza maximă fără efecte adverse asupra greutateii corporale fetale a fost estimată ca fiind de aproximativ 3 ori mai mare decât expunerea umană la doze terapeutice de Paxlovid.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu PF-07321332.

Ritonavir

Studiile de toxicitate cu doză repetată cu ritonavir la animale au identificat principalele organe țintă precum ficatul, retina, glanda tiroidă și rinichii. Modificările hepatice au implicat elemente hepatocelulare, biliare și fagocitare, și au fost însoțite de creșteri ale enzimelor hepatice. Hiperplazia epitelului pigmentar retinian și degenerarea retiniană au fost observate la toate studiile la rozătoare efectuate cu ritonavir, dar nu au fost observate la câini. Dovezile ultrastructurale sugerează că aceste modificări retiniene pot fi secundare fosfolipidozei. Totuși, studiile clinice nu au pus în evidență nicio dovadă de modificări oculare induse de medicament la om. Toate modificările tiroidiene au fost reversibile la întreruperea ritonavirului. Investigațiile clinice la om nu au demonstrat modificarea semnificativă clinic a testelor funcției tiroidiene. La șobolani au fost observate modificări renale, inclusiv degenerare tubulară, inflamație cronică și proteinurie, și sunt considerate ca fiind atribuibile bolilor spontane specifice speciei. În plus, în studiile clinice nu au fost observate anomalii renale semnificative clinic.

Studiile de genotoxicitate nu au evidențiat niciun risc datorat ritonavir. Studiile de carcinogeneză pe termen lung cu ritonavir efectuate la șoareci și șobolani au evidențiat potențial tumorigen specific pentru aceste specii, dar sunt privite ca fiind fără relevanță la om.

Ritonavir nu a produs niciun efect asupra fertilității la șobolani. Toxicitatea asupra dezvoltării observată la șobolani (embrio-letalitate, scăderea greutateii corporale fetale și întârzierea osificării și modificările viscerale, inclusiv întârzierea coborârii testiculare) a apărut în principal la un dozaj toxic matern. Toxicitatea asupra dezvoltării la iepuri (embrio-letalitate, scăderea dimensiunilor puiului de iepure abia făt și scăderea greutateii fetale) a apărut la dozajul toxic matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

PF-07321332 comprimate filmate

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal

Stearil fumarat de sodiu

Stratul filmat:

Hidroxipropil metilceluloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Polietilenglicol (E1521)

Oxid roșu de fer (E172)

Ritonavir comprimate filmate

Nucleul comprimatului:

Copovidonă

Laurat de sorbitan

Dioxid de siliciu coloidal, anhidru (E551)

Hidrogen fosfat de calciu, anhidru

Stearil fumarat de sodiu

Stratul filmat:

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol (E1521)

Hidroxipropil celuloză (E463)

Talc (E553b)

Dioxid de siliciu coloidal, anhidru (E551)

Polisorbat 80 (E433)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

1 an.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A nu se păstra la frigider sau congelat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din folie de OPA/Al/PVC cu 30 de comprimate

Paxlovid este ambalat în cutii care conțin 5 blistere de tip card cu doze zilnice cu 30 de comprimate.

Fiecare blister zilnic de tip card conține 4 comprimate de PF-07321332 și 2 comprimate de ritonavir pentru doza de dimineața și de seara.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1625/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 Ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Irlanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14 –a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a îmbunătăți descrierea strategiei de control și pentru a confirma un profil consistent de impurități trebuie incluse detalii suplimentare în procesul de fabricație propus pentru substanța activă PF-07321332 pentru furnizarea comercială.	30 Iunie 2022
Pentru a asigura un control complet al impurităților în timpul ciclului de viață al produsului, strategia de control pentru substanța activă PF-07321332 pentru impuritățile, inclusiv impuritățile chirale și substanța activă, trebuie să fie pe deplin stabilă.	30 Iunie 2022
Pentru a asigura un control cuprinzător al impurităților în timpul ciclului de viață al produsului, trebuie furnizate date complete de validare pentru metoda HPLC pentru testarea și testarea impurităților și pentru metoda solventului rezidual utilizată pentru controlul substanței active PF-07321332.	30 Iunie 2022
Pentru a îmbunătăți strategia de control pentru comprimatele filmate de ritonavir, limita de dizolvare specificată a comprimatelor filmate de ritonavir trebuie să fie strânsă în funcție de rezultatele obținute pentru bioturi, de exemplu, la NMT 75 % (Q) în 45 min	30 Iunie 2022

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg comprimate filmate
PF-07321332 + ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat de culoare roz conține PF-07321332 150 mg
Fiecare comprimat filmat de culoare albă conține ritonavir 100 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

30 comprimate filmate (20 comprimate de PF-07321332 + 10 comprimate ritonavir)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Scanați codul QR pentru informații referitoare la medicament în limba națională.

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

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A nu se păstra la frigider sau congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1625/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

paxlovid

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PAXLOVID
PF-07321332 150 mg comprimate
ritonavir 100 mg comprimate

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer (logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimate filmate PF-07321332 + ritonavir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Paxlovid și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Paxlovid
3. Cum să luați Paxlovid
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Paxlovid
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Paxlovid și pentru ce se utilizează

Paxlovid conține două substanțe active, PF-07321332 și ritonavir în două comprimate diferite. Paxlovid este un medicament antiviral utilizat pentru tratamentul adulților care nu necesită administrarea suplimentară de oxigen și care prezintă un risc crescut de a dezvolta o formă severă de boală COVID-19.

COVID-19 este provocat de un virus numit coronavirus. Paxlovid oprește multiplicarea virusului în celule și acest fapt oprește multiplicarea virusului în organism. Acest efect poate ajuta organismul dumneavoastră să depășească infecția virală și vă poate ajuta să preveniți dezvoltarea bolii severe.

Dacă simptomele dumneavoastră se agravează sau dacă nu aveți o ameliorare după 5 zile, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Paxlovid

Nu luați Paxlovid

- dacă sunteți alergic la PF-07321332, ritonavir sau la oricare dintre celelalte componente ale Paxlovid (enumerate la pct. 6).
- dacă luați oricare din următoarele medicamente. Administrarea Paxlovid împreună cu aceste medicamente poate provoca reacții adverse grave sau care pun viața în pericol sau poate afecta modul în care acționează Paxlovid:
 - Alfuzosin (utilizat pentru a trata simptomele unei prostate mărite în volum)
 - Petidină, piroxicam, propoxifenă (utilizate pentru a ameliora durerea)
 - Ranolazină (utilizată pentru a trata durerea cronică în piept [angină])
 - Neratinib, venetoclax (utilizate pentru a trata cancerul)

- Amiodaronă bepridil, dronedaronă, encainidă, flecainidă, propafenonă, chinidină (utilizate pentru a trata afecțiunile inimii și pentru a corecta bătăile neregulate ale inimii)
- Acid fusidic, rifampicină (utilizat pentru a trata infecțiile bacteriene)
- Carbamazepină, fenobarbital, fenitoină (utilizate pentru a preveni și a controla convulsiile)
- Colchicină (utilizată pentru a trata guta)
- Astemizol, terfenadină (utilizate pentru a trata alergiile)
- Lurasidonă (utilizată pentru a trata schizofrenia)
- Pimozidă, clozapină, quetiapină (utilizate pentru a trata schizofrenia, tulburarea bipolară, depresia severă și gândurile și sentimentele anormale)
- Dihidroergotamina și ergotamina (utilizate pentru a trata durerile de cap de tipul migrenei)
- Ergonovină și metilergonovină (utilizate pentru a opri sângerarea excesivă care poate apărea după naștere sau după un avort)
- Cisapride (utilizată pentru a ameliora anumite probleme ale stomacului)
- Sunătoarea (*Hypericum perforatum*) (un remediu din plante utilizat pentru depresie și anxietate)
- Lovastatină, simvastatină, lomitapidă (utilizate pentru a scădea colesterolul din sânge)
- Avanafil, vardenafil (utilizate pentru a trata disfuncția erectilă [cunoscută, de asemenea, ca impotență])
- Sildenafil utilizat pentru a trata hipertensiunea arterială pulmonară (presiune crescută a sângelui în artera pulmonară)
- Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam luate pe cale orală (utilizate pentru a ameliora anxietatea și/sau tulburările de somn)

Atenționări și precauții

Boală de ficat

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut o boală de ficat. La pacienții cărora li se administrează ritonavir au apărut anomalii ale enzimelor hepatice, hepatită și icter.

Boală de rinichi

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut boală de rinichi.

Risc de dezvoltare a rezistenței la virusul HIV

Dacă aveți infecție cu HIV netratată sau necontrolată, Paxlovid poate duce la dezvoltarea unui risc ca unele medicamente împotriva HIV să nu funcționeze la fel de bine în viitor.

Copii și adolescenți

Nu administrați Paxlovid la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece Paxlovid nu a fost studiat la copii și adolescenți.

Paxlovid împreună cu alte medicamente

Există alte medicamente care nu pot fi luate împreună cu Paxlovid. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente:.

- medicamente utilizate pentru a trata cancerul, cum sunt afatinib, abemaciclib, apalutamidă, ceritinib, dasatinib, encorafenib, fostamatinib, ibrutinib, nilotinib, vinblastină și vincristină
- medicamente utilizate pentru a subția sângele (anticoagulate), cum sunt warfarina, rivaroxaban, vorapaxar
- medicamente utilizate pentru a trata convulsiile, cum sunt divalproex, lamotrigină
- medicamente utilizate pentru întreruperea fumatului, cum este bupropionă
- medicamente utilizate pentru a trata alergiile, cum sunt exofenadină și loratadină
- medicamente utilizate pentru a trata infecțiile fungice (antifungice), cum sunt itraconazol și voriconazol
- medicamente utilizate pentru a trata sindromul Cushing – atunci când corpul produce un exces de cortizol, cum sunt comprimatele de ketoconazol
- medicamente utilizate pentru a trata infecția HIV, cum sunt efavirenz, maraviroc, raltegravir și zidovudină

- medicamente utilizate pentru a trata infecțiile (de exemplu, antibiotice și antimicobacteriene), cum sunt atovaquonă, acid fusidic, claritromicină, eritromicină, bedachilină, rifabutină, delamanid și sulfametoxazol/trimetoprim
- medicamente utilizate pentru a trata tulburările mentale sau de dispoziție, cum sunt haloperidol, risperidonă și tioridazină
- medicamente utilizate pentru a trata tensiunea arterială crescută în vasele de sânge care irigă plămânii, cum sunt bosentan și riociguat
- medicamente utilizate pentru a trata tensiunea arterială crescută, cum sunt amlodipină, diltiazem și nifedipină
- medicamente utilizate pentru a trata afecțiuni ale inimii și a corecta bătaile neregulate ale inimii, cum este digoxina
- medicamente utilizate pentru a trata infecția cu virusul hepatice C, cum sunt glecaprevir/pibrentasvir
- medicamente utilizate pentru a scădea colesterolul din sânge, cum sunt atorvastatină, fluvastatină, pravastatină și rosuvastatină
- medicamente utilizate pentru a vă suprima sistemul imunitar, cum sunt ciclosporină, tacrolimus și everolimus
- medicamente utilizate pentru a trata durerea severă, cum sunt morfină, fentanil, metadonă, buprenorfină, norbuprenorfină și alte medicamente asemănătoare morfinei
- medicamente utilizate ca sedative, hipnotice, și medicamente pentru somn, cum sunt alprazolam, buspironă și zolpidem
- steroizi, inclusiv corticosteroizi utilizați pentru a trata inflamația, cum sunt betametazonă, budesonidă, ciclesonid, dexametazonă, fluticazonă, prednisolon, metilprednisolon, mometazonă, prednison și triamcinolon
- medicamente utilizate pentru a trata astmul și alte probleme legate de plămâni, cum este boala pulmonară obstructivă cronică [BPOC], cum sunt salmeterol și teofilină
- medicamente utilizate pentru a trata depresia, cum sunt amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina și desipramina
- medicamente utilizate pentru a trata disfuncția erectilă (cunoscută, de asemenea, ca impotență), cum sunt sildenafil și tadalafil
- medicamente utilizate ca terapie de substituție tiroidiană, cum este levotiroxina
- oricare dintre următoarele medicamente specifice:
 - contraceptiv oral sau sub formă de platură care conține etinilestradiol utilizat pentru a preveni sarcina
 - midazolam administrat prin injecție (utilizat pentru sedare [o stare trează, dar foarte relaxată de calm sau somnolență în timpul unui test sau al unei proceduri medicale] sau anestezie)

Multe medicamente interacționează cu Paxlovid. **Păstrați o listă a medicamentelor dumneavoastră pentru a o arăta medicului sau farmacistului.** Nu începeți să luați un medicament nou fără să îi spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate spune dacă este sigur să luați Paxlovid împreună cu alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu există suficiente informații pentru a fi siguri că Paxlovid poate fi utilizat în siguranță în timpul sarcinii. Dacă sunteți gravidă, nu se recomandă utilizarea Paxlovid cu excepția cazului în care situația dumneavoastră clinică necesită acest tratament. Se recomandă să vă abțineți de la activitatea sexuală sau să utilizați metode contraceptive în timp ce luați Paxlovid și timp de 7 zile după finalizarea tratamentului Paxlovid ca măsură de precauție. Dacă luați contracepție hormonală, deoarece Paxlovid poate reduce eficacitatea acestui medicament, se recomandă utilizarea unui prezervativ sau a unei alte metode de contracepție non-hormonale. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la durata acestei ajustări necesare a măsurilor dumneavoastră contraceptive.

Nu există informații referitoare la utilizarea Paxlovid în timpul alăptării. Ca măsură de precauție, nu trebuie să vă alăptați copilul în timp ce luați Paxlovid și timp de 7 zile după finalizarea tratamentului cu Paxlovid.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este de așteptat ca Paxlovid să nu aibă nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Paxlovid conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Paxlovid conține sodiu

Comprimatele de PF-07321332 și ritonavir conțin fiecare sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conțin sodiu”.

3. Cum să luați Paxlovid

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Paxlovid constă în 2 medicamente: PF-07321332 și ritonavir. Doza recomandată este de 2 comprimate de PF-07321332 (comprimat roz) cu 1 comprimat de ritonavir (comprimat alb) pe cale orală de două ori pe zi (dimineața și seara).

Un ciclu de tratament durează 5 zile. Pentru fiecare doză, luați cele 3 comprimate împreună în același timp.

Dacă aveți o boală a rinichilor, discutați cu medicul dumneavoastră pentru o doză potrivită de Paxlovid.

Înghițiți comprimatele întregi. Nu mestecați, spargeți sau striviți comprimatele. Paxlovid poate fi luat cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Paxlovid decât trebuie

Dacă luați prea mult Paxlovid, sunați-l pe medicul dumneavoastră sau mergeți imediat la cea mai apropiată unitate de primire urgențe a unui spital.

Dacă uitați să luați Paxlovid

Dacă omiteți să luați o doză de Paxlovid în interval de 8 ore de la momentul în care este luată în mod obișnuit, luați-o de îndată ce vă aduceți aminte. Dacă omiteți mai mult de 8 ore să luați o doză, săriți peste doza omisă și luați doza următoare la ora obișnuită la care trebuie să o luați. Nu luați 2 doze de Paxlovid în același timp.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Paxlovid

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu încetați să luați Paxlovid fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 10

- Gust modificat
- Diaree
- Vărsături
- Durere de cap

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Paxlovid

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare, înscrisă pe cutie sau pe blister, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A nu se păstra la frigider sau congela.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Paxlovid

- Substanțele active din acest medicament sunt PF-07321332 și ritonavir.
 - Fiecare comprimat filmat de culoare roz de PF-07321332 conține PF-07321332 150 mg.
 - Fiecare comprimat filmat de ritonavir de culoare albă conține ritonavir 100 mg.
- Celelalte componente din comprimatul de PF-07321332 sunt celuloză microcristalină, lactoză monohidrat (vezi pct. 2, „Paxlovid conține lactoză”), croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal și stearil fumarat de sodiu (vezi pct. 2, „Paxlovid conține sodiu”). Stratul filmat conține hidroxiopropil metilceluloză, dioxid de titan, macrogol și oxid roșu de fer.
- Celelalte componente din comprimatul de ritonavir sunt copovidonă, laurat de sorbitan, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hidrogen fosfat de calciu anhidru, stearil fumarat de sodiu. Stratul filmat conține hipromeloză, dioxid de titan, macrogol, hidroxiopropil celuloză, talc, dioxid de siliciu coloidal anhidru și polisorbat 80.

Cum arată Paxlovid și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Paxlovid sunt disponibile în 5 blistere tip card cu doze zilnice, cu un total de 30 de comprimate ambalate într-o cutie.

Fiecare blister zilnic de tip card conține 4 comprimate de PF-07321332 (fiecare de 150 mg) și 2 comprimate de ritonavir (fiecare de 100 mg) și indică ce comprimat trebuie luat dimineața și seara (simbolurile soare și lună).

Comprimatele filmate de PF-07321332 de 150 mg sunt ovale, de culoare roz și inscripționate cu „PFE” pe o parte și cu „3CL” pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate de ritonavir de 100 mg sunt de culoare alb până la alb-gălbui, în formă de capsulă și inscripționate cu „H” pe o parte și cu „R9” pe cealaltă parte.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 37 00

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

Franța

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Irlanda

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugalia

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Scanați codul cu un dispozitiv mobil pentru a obține prospectul în diferite limbi.



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

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.