

FICHA INFORMATIVA PARA PRESTADORES DE CUIDADOS DE SAÚDE: AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO DE EMERGÊNCIA PARA PAXLOVID™

DESTAQUES DE AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO DE EMERGÊNCIA (AUE)

Estes destaques de AUE não incluem todas as informações necessárias para utilizar PAXLOVID™ ao abrigo da AUE. Consulte a FICHA INFORMATIVA COMPLETA PARA PRESTADORES DE CUIDADOS DE SAÚDE para PAXLOVID.

**PAXLOVID (nirmatrelvir comprimidos; ritonavir comprimidos), co-
acondicionado para via oral**

Data original autorizada pela AUE: 12/2021

Data de autorização da AUE revista: 09/2022

----- ALTERAÇÕES IMPORTANTES RECENTES-----

Advertências e precauções (5.2, 17): revisão de reações de hipersensibilidade a PAXLOVID incluindo anafilaxia	09/2022
Reações adversas (6.2): adição de novas reações adversas	09/2022
Microbiologia (12.4): adição de subvariantes Ómicron, <i>in vivo</i> e dados de resistência	09/2022
Interações medicamentosas (7.3): adição de novas interações medicamentosas	08/2022
Autorização de utilização de emergência (1): adição das orientações de prescrição para farmacêutico	07/2022
Contraindicações (4): adição de novos medicamentos contraindicados	06/2022
Microbiologia (12.4): adição de rebound de ARN viral	06/2022
Forma de fornecimento/conservação e manuseamento (16, 17): adição de embalagem de dose de nirmatrelvir 150 mg/ritonavir 100 mg	04/2022
Interações medicamentosas (7.3, 12.3): adição de novas interações medicamentosas	04/2022

----- AUE PARA PAXLOVID -----

A Autoridade dos Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration dos EUA) emitiu uma AUE para a utilização urgente de PAXLOVID não aprovado, que inclui nirmatrelvir, um inibidor da protease principal do SARS-CoV-2 (M^{pro}: também designado por inibidor 3CL^{pro} ou nsp5 protease), e ritonavir, um inibidor da protease do VIH-1 e inibidor da CYP3A, para o tratamento da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) ligeira a moderada em doentes adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais, com pelo menos 40 kg de peso) com resultados positivos de testes virais do coronavírus 2 da síndrome respiratória severa (SARS-CoV-2), e que estão em risco elevado de progressão para COVID-19 severa, incluindo hospitalização ou morte.

LIMITAÇÕES DA UTILIZAÇÃO AUTORIZADA

- PAXLOVID não está autorizado para o início do tratamento em doentes que necessitem de hospitalização devido a COVID-19 severa ou crítica.
- PAXLOVID não está autorizado para profilaxia pré-exposição ou pós-exposição para prevenção da COVID-19.
- PAXLOVID não está autorizado para utilização por mais de 5 dias consecutivos.

PAXLOVID pode ser prescrito para um doente individual por médicos, enfermeiros registados em clínicas avançadas e médicos assistentes licenciados ou autorizados ao abrigo da lei estatal a prescrever medicamentos.

PAXLOVID também pode ser prescrito para um doente individual por um farmacêutico autorizado pelo estado sob as seguintes condições:

- Existe informação suficiente disponível, tal como através do acesso a registos de saúde com menos de 12 meses ou consulta com um prestador de cuidados de saúde numa relação prestador-doente estabelecida com o doente individual, para avaliar a função renal e hepática; e
- Existe informação suficiente disponível, tal como através do acesso aos registos de saúde, relato do historial clínico do doente, ou consulta com um prestador de cuidados de saúde numa relação

prestador-doente estabelecida com o doente individual, para obter uma lista abrangente de medicamentos (com e sem receita) que o doente está a tomar para avaliar a potencial interação medicamentosa.

O farmacêutico autorizado pelo estado deve encaminhar um doente individual para avaliação clínica (por exemplo, telemedicina, consulta presencial) com um médico, enfermeiro especialista registado, ou médico assistente licenciado ou autorizado por lei a prescrever medicamentos, se alguma das seguintes opções se aplicar:

- Não estão disponíveis informações suficientes para avaliar a função renal e hepática.
- Não está disponível informação suficiente para avaliar uma potencial interação medicamentosa.
- É necessária a modificação de outros medicamentos devido a uma potencial interação medicamentosa.
- PAXLOVID não é uma opção terapêutica adequada com base na Ficha informativa autorizada para prestadores de cuidados de saúde ou devido a potenciais interações medicamentosas para as quais a monitorização recomendada não seria viável.

PAXLOVID não está aprovado para qualquer utilização, incluindo para utilização como tratamento da COVID-19. (1)

PAXLOVID está autorizado apenas para a duração da declaração de que existem circunstâncias que justificam a autorização da utilização de emergência de PAXLOVID ao abrigo da secção 564(b)(1) da Lei, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), a menos que a autorização seja terminada ou revogada mais cedo.

Consulte a Ficha informativa completa para prestadores de cuidados de saúde para a justificação da utilização de emergência de medicamentos durante a pandemia da COVID-19, informações sobre as alternativas disponíveis e informações adicionais sobre a COVID-19.

----- POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO -----

PAXLOVID é o nirmatrelvir em comprimidos embalados em conjunto com ritonavir em comprimidos. (2.1)

Nirmatrelvir deve ser coadministrado com ritonavir. (2.1)

- Iniciar o tratamento com PAXLOVID assim que possível após o diagnóstico de COVID-19 e até 5 dias após o início dos sintomas. (2.1)
- Administrar por via oral com ou sem alimentos. (2.1)
- Posologia: 300 mg de nirmatrelvir (dois comprimidos de 150 mg) com 100 mg de ritonavir (um comprimido de 100 mg), com os três comprimidos tomados em conjunto duas vezes por dia durante 5 dias. (2.1)
- **Redução da dose para compromisso renal moderado (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min):** 150 mg de nirmatrelvir (um comprimido de 150 mg) com 100 mg de ritonavir (um comprimido de 100 mg), com ambos os comprimidos tomados em conjunto duas vezes por dia durante 5 dias. (2.2)
- PAXLOVID não é recomendado em doentes com compromisso renal severo (TFGe < 30 ml/min). (2.2, 8.6)
- PAXLOVID não é recomendado em doentes com compromisso hepático severo (Child-Pugh Classe C). (2.3, 8.7)

----- FORMA FARMACÊUTICA E DOSAGEM -----

- Comprimidos: nirmatrelvir 150 mg (3)
- Comprimidos: ritonavir 100 mg (3)

----- CONTRAINDICAÇÕES -----

- História de reações de hipersensibilidade clinicamente significativas aos componentes ativos (nirmatrelvir ou ritonavir) ou quaisquer outros componentes. (4)
- Coadministração com medicamentos altamente dependentes da CYP3A para depuração e para os quais concentrações elevadas estão associadas a reações graves e/ou potencialmente fatais. (4, 7.3)

- Coadministração com indutores potentes da CYP3A onde concentrações plasmáticas de nirmatrelvir ou ritonavir significativamente reduzidas podem estar associadas ao potencial para perda de resposta virológica e possível resistência. (4)

----- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -----

- O uso concomitante de PAXLOVID e de outros determinados medicamentos pode resultar em interações medicamentosas potencialmente significativas. Consulte a informação de prescrição completa antes e durante o tratamento para potenciais interações medicamentosas. (5.1, 7)
- Reações de hipersensibilidade: foram notificadas anafilaxia e reações de hipersensibilidade ao PAXLOVID. Se ocorrerem sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou anafilaxia, interrompa imediatamente PAXLOVID e inicie as medicações e/ou cuidados de apoio adequados. (5.2)
- Hepatotoxicidade: nos doentes tratados com ritonavir ocorreram elevações nas transaminases hepáticas, hepatite clínica e icterícia. (5.3)
- Resistência a medicamentos para o VIH-1: a utilização de PAXLOVID pode levar a um risco de o VIH-1 desenvolver resistência aos inibidores da protease do VIH em indivíduos com infeção pelo VIH-1 não controlada ou não diagnosticada. (5.4)

----- REAÇÕES ADVERSAS -----

Os acontecimentos adversos (incidência $\geq 1\%$ e ≥ 5 de diferença de participantes) foram disgeusia, diarreia, hipertensão e mialgia. (6.1)

Você ou o seu designado deve notificar todos os ACONTECIMENTOS ADVERSOS GRAVES ou ERROS DE MEDICAÇÃO potencialmente relacionados com o PAXLOVID (1) enviando o Formulário 3500 da FDA [online](#), (2) [descarregando este formulário e enviando depois por correio ou fax](#) ou (3) [contactando a FDA através do número 1-800-FDA-1088 para solicitar este formulário](#). Forneça também uma cópia deste formulário à Pfizer Inc. através do número de fax: 1-866-635-8337. (6.4)

----- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS -----

A coadministração de PAXLOVID pode alterar as concentrações plasmáticas de outros medicamentos e os outros medicamentos podem alterar as concentrações plasmáticas de PAXLOVID. Considere o potencial de interações medicamentosas antes e durante a terapêutica com PAXLOVID e reveja as medicações concomitantes durante a terapêutica com PAXLOVID. (2.4, 4, 5.1, 7, 12.3)

Consulte a FICHA TÉCNICA PARA DOENTES, PAIS E PRESTADORES DE CUIDADOS.

ÍNDICE*

1	AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO DE EMERGÊNCIA	
2	POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO	
	2.1 Posologia para utilização de emergência de PAXLOVID	
	2.2 Informação importante sobre a posologia em doentes com compromisso renal	
	2.3 Utilização em doentes com compromisso hepático	
	2.4 Interações medicamentosas importantes com PAXLOVID	
3	FORMA FARMACÉUTICA E DOSAGEM	
4	CONTRAINDICAÇÕES	
5	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	
	5.1 Risco de reações adversas graves devido a interações medicamentosas	
	5.2 Reações de hipersensibilidade	
	5.3 Hepatotoxicidade	
	5.4 Risco de desenvolvimento de resistência ao VIH-1	
6	REAÇÕES ADVERSAS	
	6.1 Reações adversas de estudos clínicos	
	6.2 Experiência pós-autorização	
	6.4 Notificação exigida para acontecimentos adversos graves e erros de medicação	
	6.5 Outros requisitos de notificação	
7	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	
	7.1 Potencial de PAXLOVID para afetar outros medicamentos	
	7.2 Potencial de outros medicamentos para afetar PAXLOVID	
	7.3 Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas	
8	UTILIZAÇÃO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS	
	8.1 Gravidez	
	8.2 Lactação	
	8.3 Mulheres e homens com potencial reprodutivo	
	8.4 Utilização pediátrica	
	8.5 Doentes idosos	
	8.6 Compromisso renal	
	8.7 Compromisso hepático	
10	SOBREDOSAGEM	
11	DESCRIÇÃO	
12	FARMACOLOGIA CLÍNICA	
	12.1 Mecanismo de ação	
	12.3 Farmacocinética	
	12.4 Microbiologia	
13	TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA	
	13.1 Carcinogénese, mutagénese, compromisso da fertilidade	
	13.2 Toxicologia e/ou farmacologia animal	
14	ESTUDOS CLÍNICOS	
	14.1 Eficácia em participantes com elevado risco de progressão para doença COVID-19 severa	
16	FORMA DE FORNECIMENTO/CONSERVAÇÃO E MANUSEAMENTO	
17	INFORMAÇÃO DE ACONSELHAMENTO AO DOENTE	
18	INFORMAÇÕES DO FABRICANTE	

* Secções ou subsecções omitidas da AUE não estão listadas.

FICHA INFORMATIVA COMPLETA PARA PRESTADORES DE CUIDADOS DE SAÚDE

1 AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO DE EMERGÊNCIA

A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA emitiu uma Autorização de Utilização de Emergência (AUE) para a utilização de emergência do medicamento não aprovado PAXLOVID para o tratamento da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) ligeira a moderada em doentes adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais, com peso mínimo de 40 kg) com resultados positivos de testes virais de coronavírus 2 de síndrome respiratória aguda severa (SARS-CoV-2) direta e que estão em risco elevado¹ de progressão para COVID-19 severa, incluindo hospitalização ou morte.

LIMITAÇÕES DA UTILIZAÇÃO AUTORIZADA

- PAXLOVID não está autorizado para o início do tratamento em doentes que necessitem de hospitalização devido a COVID-19 severa ou crítica [*Ver Posologia e administração (2.1)*].²
- PAXLOVID não está autorizado para utilização como profilaxia pré-exposição ou pós-exposição para prevenção da COVID-19.
- PAXLOVID não está autorizado para utilização por mais de 5 dias consecutivos.

PAXLOVID pode ser prescrito para um doente individual por médicos, enfermeiros registados em clínicas avançadas e médicos assistentes licenciados ou autorizados ao abrigo da lei estatal a prescrever medicamentos.

PAXLOVID também pode ser receitado para um doente individual por um farmacêutico autorizado pelo estado nas seguintes condições:

- Existe informação suficiente disponível, tal como através do acesso a registos de saúde com menos de 12 meses ou consulta com um prestador de cuidados de saúde numa relação prestador-doente estabelecida com o doente individual, para avaliar a função renal e hepática; e
- Existe informação suficiente disponível, tal como através do acesso aos registos de saúde, relato do historial clínico do doente, ou consulta com um prestador de cuidados de saúde numa relação prestador-doente estabelecida com o doente individual, para obter uma lista abrangente de medicamentos (com e sem receita) que o doente está a tomar para avaliar a potencial interação medicamentosa.

O farmacêutico autorizado pelo estado deve encaminhar um doente individual para avaliação clínica (por exemplo, telemedicina, consulta presencial) com um médico, enfermeiro especialista registado, ou médico assistente licenciado ou autorizado por lei a prescrever medicamentos, se alguma das seguintes opções se aplicar:

- Não estão disponíveis informações suficientes para avaliar a função renal e hepática.
- Não está disponível informação suficiente para avaliar uma potencial interação medicamentosa.

¹ Para obter informações sobre condições médicas e fatores associados ao aumento do risco de progressão para COVID-19 severa, consulte o site dos Centros de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC, Centers for Disease Control): <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>. Os prestadores de cuidados de saúde devem considerar o risco-benefício para um doente individual.

² Os doentes que necessitem de hospitalização devido a COVID-19 severa ou crítica após o início do tratamento com PAXLOVID podem concluir o curso completo de tratamento de 5 dias, de acordo com o critério do prestador de cuidados de saúde.

- É necessária a modificação de outros medicamentos devido a uma potencial interação medicamentosa.
- PAXLOVID não é uma opção terapêutica adequada com base na Ficha informativa autorizada para prestadores de cuidados de saúde ou devido a potenciais interações medicamentosas para as quais a monitorização recomendada não seria viável.

PAXLOVID não está aprovado para qualquer utilização, incluindo para utilização como tratamento da COVID-19.

PAXLOVID está autorizado apenas para a duração da declaração de que existem circunstâncias que justificam a autorização da utilização de emergência de PAXLOVID ao abrigo da secção 564(b)(1) da Lei 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), a menos que a autorização seja terminada ou revogada mais cedo.

Justificação para a utilização de emergência de medicamentos durante a pandemia de COVID-19

Existe atualmente um surto de COVID-19 causado pelo SARS-CoV-2, um novo coronavírus. A Secretaria de Saúde e Serviços Humanos (HHS, Health and Human Services) declarou que:

- Existe uma emergência de saúde pública relacionada com a COVID-19 desde 27 de janeiro de 2020.
- Existem circunstâncias que justificam a autorização de utilização de emergência de medicamentos e produtos biológicos durante a pandemia da COVID-19 (declaração de 27 de março de 2020).

Uma AUE é uma autorização da Food and Drug Administration dos EUA para a utilização urgente de um medicamento não aprovado ou para a utilização não aprovada de um medicamento aprovado (ou seja, medicamento, produto biológico ou dispositivo) nos Estados Unidos em determinadas circunstâncias, incluindo, mas não se limitando a, quando a Secretaria de HHS declara que existe uma emergência de saúde pública que afeta a segurança nacional ou a saúde e segurança dos cidadãos dos Estados Unidos que vivem no estrangeiro, e que envolve agente(s) biológico(s) ou uma doença ou condição que pode ser atribuível a tal agente(s). Os critérios para a emissão de uma AUE incluem:

- O(s) agente(s) biológico(s) pode(m) causar uma doença ou condição grave ou potencialmente fatal;
- Com base na totalidade das evidências científicas disponíveis (incluindo dados de ensaios clínicos adequados e bem controlados, se disponíveis), é razoável acreditar que
 - o medicamento pode ser eficaz no diagnóstico, tratamento ou prevenção da doença ou condição grave ou potencialmente fatal; e
 - os conhecidos e potenciais benefícios do medicamento, quando usados para diagnosticar, prevenir ou tratar tal doença ou condição, superam os riscos conhecidos e potenciais do medicamento, tendo em consideração a ameaça material colocada pelo agente(s) biológico(s);
- Não existe uma alternativa adequada, aprovada e disponível ao medicamento para diagnosticar, prevenir ou tratar a doença ou condição grave ou potencialmente fatal.

Informação relativa às alternativas disponíveis para a utilização autorizada da AUE

Veklury (remdesivir) está aprovado pela FDA para o tratamento da COVID-19 em doentes adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais, com peso mínimo de 40 kg) com resultados positivos de

testes virais diretos para SARS-CoV-2, que não estão hospitalizados e têm COVID-19 ligeira a moderada, e que estão em alto risco de progressão para COVID-19 severa, incluindo hospitalização ou morte. Veklury é administrado por perfusão intravenosa durante um período total de tratamento de 3 dias.

Embora Veklury seja um tratamento alternativo aprovado para a COVID-19 ligeira a moderada em doentes adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais, com peso mínimo de 40 kg), com resultados positivos de testes virais diretos do SARS-CoV-2, e que estão em risco elevado de progressão para COVID-19 severa, incluindo hospitalização ou morte, a FDA não considera Veklury como uma alternativa adequada ao PAXLOVID para esta utilização autorizada, porque pode não ser viável ou prático para determinados doentes (por exemplo, requer uma perfusão intravenosa diária durante 3 dias).

Outras terapêuticas estão atualmente autorizadas para a mesma utilização que PAXLOVID. Para obter informações adicionais sobre todos os produtos autorizados para o tratamento ou prevenção da COVID-19, consulte <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.

Para obter informações sobre estudos clínicos que estão a testar a utilização de PAXLOVID na COVID-19, consulte www.clinicaltrials.gov.

2 POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

2.1 Posologia para utilização de emergência de PAXLOVID

PAXLOVID é o nirmatrelvir em comprimidos embalados em conjunto com ritonavir em comprimidos.

Nirmatrelvir deve ser coadministrado com ritonavir. A coadministração incorreta de nirmatrelvir com ritonavir pode resultar em níveis plasmáticos de nirmatrelvir insuficientes para alcançar o efeito terapêutico pretendido.

A posologia de PAXLOVID é de 300 mg de nirmatrelvir (dois comprimidos de 150 mg) com 100 mg de ritonavir (um comprimido de 100 mg) com os três comprimidos tomados em conjunto, por via oral, duas vezes por dia durante 5 dias. *As receitas devem especificar a dose numérica de cada componente ativo do PAXLOVID.* A conclusão do curso completo de tratamento de 5 dias e o isolamento contínuo de acordo com as recomendações de saúde pública são importantes para maximizar a depuração viral e minimizar a transmissão do SARS-CoV-2.

O curso de tratamento de 5 dias de PAXLOVID deve ser iniciado assim que possível após um diagnóstico de COVID-19 ter sido feito e até 5 dias após o início dos sintomas. Se um doente necessitar de hospitalização devido a COVID-19 severa ou crítica após iniciar o tratamento com PAXLOVID, o doente deve concluir o curso completo de tratamento de 5 dias, de acordo com o critério do prestador de cuidados de saúde.

Se o doente se esquecer de uma dose de PAXLOVID nas 8 horas seguintes à hora habitual da toma, o doente deve tomá-la o mais rapidamente possível e retomar o esquema posológico normal. Se o doente se esquecer de uma dose por mais de 8 horas, o doente não deve tomar a dose em falta e, em vez disso, deve tomar a dose seguinte na hora programada regularmente. O doente não deve duplicar a dose para compensar uma dose esquecida.

PAXLOVID (comprimidos de nirmatrelvir e ritonavir) pode ser tomado com ou sem alimentos [ver *Farmacologia clínica (12.3)*]. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

2.2 Informação importante sobre a posologia em doentes com compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe ≥ 60 a < 90 ml/min). Em doentes com compromisso renal moderado (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min), a posologia de PAXLOVID é de 150 mg de nirmatrelvir e 100 mg de ritonavir duas vezes por dia durante 5 dias [consultar *Forma de fornecimento/conservação e manuseamento (16)*]. *As receitas devem especificar a dose numérica de cada componente ativo do PAXLOVID.* Os prestadores de cuidados de saúde devem aconselhar os doentes sobre instruções de dosagem renal [ver *Informação de Aconselhamento ao Doente (17)*].

Não se recomenda a utilização de PAXLOVID em doentes com compromisso renal severo (TFGe < 30 ml/min) até estarem disponíveis mais dados; a posologia adequada para doentes com compromisso renal severo não foi determinada [ver *Utilização em populações específicas (8.6)* e *Farmacologia clínica (12.3)*].

2.3 Utilização em doentes com compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) ou moderado (Child-Pugh Classe B). Não estão disponíveis dados farmacocinéticos ou de segurança relativos à utilização de nirmatrelvir ou ritonavir em indivíduos com compromisso hepático severo (Child-Pugh Classe C); por conseguinte, não se recomenda a utilização de PAXLOVID em doentes com compromisso hepático severo [ver *Utilização em populações específicas (8.7)*].

2.4 Interações medicamentosas importantes com PAXLOVID

Consulte outras secções da Ficha informativa para interações medicamentosas importantes com PAXLOVID. As interações medicamentosas listadas na Ficha informativa são um guia e não são consideradas uma lista abrangente de todos os medicamentos possíveis que podem interagir com PAXLOVID. O prestador de cuidados de saúde deve consultar outros recursos adequados, tais como a informação de prescrição do medicamento com interação medicamentosa, para obter informação abrangente sobre a dosagem ou monitorização com o uso concomitante de um inibidor forte do CYP3A, tal como o ritonavir. Considere o potencial de interações medicamentosas antes e durante a terapêutica com PAXLOVID e reveja as medicações concomitantes durante a terapêutica com PAXLOVID [ver *Contraindicações (4)*, *Advertências e precauções (5.1)* e *Interações medicamentosas (7)*].

Não é necessário ajuste posológico quando coadministrado com outros medicamentos contendo ritonavir ou cobicistate.

Os doentes em regimes contendo ritonavir ou cobicistate para VIH ou VHC devem continuar o tratamento conforme indicado.

3 FORMA FARMACÉUTICA E DOSAGEM

PAXLOVID é o nirmatrelvir em comprimidos embalados em conjunto com ritonavir em comprimidos.

- O nirmatrelvir é fornecido sob a forma de comprimidos revestidos por película, ovais, de libertação imediata, cor-de-rosa, com a gravação “PFE” num dos lados e “3CL” no outro lado. Cada comprimido contém 150 mg de nirmatrelvir.
- Ritonavir é fornecido sob a forma de comprimidos revestidos por película brancos a esbranquiçados, exclusivamente identificados pela cor, forma e gravação [ver *Forma de fornecimento/conservação e manuseamento (16)*]. Cada comprimido contém 100 mg de ritonavir.

4 CONTRAINDICAÇÕES

PAXLOVID está contraindicado em doentes com história de reações de hipersensibilidade clinicamente significativas [por exemplo, necrólise epidérmica tóxica (TEN, toxic epidermal necrolysis) ou síndrome de Stevens-Johnson] aos seus componentes ativos (nirmatrelvir ou ritonavir) ou quaisquer outros componentes do medicamento.

Os medicamentos listados nesta secção 1 são um guia e não são considerados uma lista abrangente de todos os medicamentos contraindicados com PAXLOVID. O prestador de cuidados de saúde deve consultar outros recursos adequados, tais como a informação de prescrição do medicamento com interação medicamentosa, para obter informação abrangente sobre a dosagem ou monitorização com o uso concomitante de um inibidor forte do CYP3A, tal como o ritonavir.

PAXLOVID está contraindicado com medicamentos que são altamente dependentes da CYP3A para depuração e para os quais concentrações elevadas estão associadas a reações graves e/ou potencialmente fatais [ver *Interações medicamentosas (7.3)*]:

- Antagonista dos recetores adrenérgicos alfa₁: alfuzosina
- Antianginoso: ranolazina
- Antiarrítmico: amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina
- Antigota: colquicina
- Antipsicóticos: lurasidona, pimozida
- Agentes benignos de hiperplasia da próstata: silodosina
- Agentes cardiovasculares: eplerenona, ivabradina
- Derivados de ergot: dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina
- Inibidores da redutase da HMG-CoA: lovastatina, sinvastatina
- Imunossupressores: voclosporina
- Inibidor da proteína microssomal de transferência de triglicédeos (MTTP, Microsomal triglyceride transfer protein): lomitapida
- Medicamentos para a enxaqueca: eletriptan, ubrogepant
- Antagonistas dos recetores mineralocorticoides: finerenona
- Antagonistas opiáceos: naloxegol
- Inibidor da PDE5: sildenafil (Revatio®) quando utilizado para a hipertensão arterial pulmonar (HAP)
- Sedativos/hipnóticos: triazolam, midazolam oral
- Antagonista da serotonina/agonista do recetor 1A da serotonina antagonista 2A: flibanserina
- Antagonistas dos recetores da vasopressina: tolvaptan

PAXLOVID está contraindicado com medicamentos que são indutores potentes da CYP3A, onde concentrações plasmáticas de nirmatrelvir ou ritonavir significativamente reduzidas podem estar associadas ao potencial para perda de resposta virológica e possível resistência. PAXLOVID não pode ser iniciado imediatamente após a descontinuação de qualquer um dos seguintes medicamentos devido ao desvio retardado do indutor da CYP3A recentemente descontinuado [ver *Interações medicamentosas (7.3)*]:

- Medicamentos anticancerígenos: apalutamida
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, primidona, fenitoína
- Potenciadores do regulador da condutância transmembranar da fibrose cística: lumacaftor/ivacaftor
- Antimicobacterianos: rifampicina
- Produtos à base de plantas: Hipericão (*hypericum perforatum*)

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Existem dados clínicos limitados disponíveis para PAXLOVID. Podem ocorrer acontecimentos adversos graves e inesperados que não tenham sido notificados anteriormente com a utilização de PAXLOVID.

5.1 Risco de reações adversas graves devido a interações medicamentosas

O início de PAXLOVID, um inibidor da CYP3A, em doentes a receber medicamentos metabolizados pela CYP3A, ou o início de medicamentos metabolizados pela CYP3A, em doentes que já estejam a receber PAXLOVID, pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos metabolizados pela CYP3A.

O início de medicações que inibem ou induzem a CYP3A pode aumentar ou diminuir as concentrações de PAXLOVID, respetivamente.

Estas interações podem levar a:

- Reações adversas clinicamente significativas, que podem levar a acontecimentos severos, potencialmente fatais ou fatais devido a exposições maiores de medicamentos concomitantes.
- Reações adversas clinicamente significativas de exposições maiores a PAXLOVID.
- Perda do efeito terapêutico de PAXLOVID e possível desenvolvimento de resistência viral.

Ver Tabela 1 para interações medicamentosas clinicamente significativas, incluindo medicamentos contraindicados. Os medicamentos listados na Tabela 1 são um guia e não são considerados uma lista abrangente de todos os medicamentos possíveis que podem interagir com PAXLOVID. Considere o potencial de interações medicamentosas antes e durante a terapêutica com PAXLOVID; reveja as medicações concomitantes durante a terapêutica com PAXLOVID e monitorize as reações adversas associadas às medicações concomitantes [ver *Contraindicações (4)* e *Interações medicamentosas (7)*].

5.2 Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas anafilaxia e reações de hipersensibilidade com PAXLOVID [ver *Reações adversas (6.2)*]. Foram notificados casos de necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson com

ritonavir, um componente de PAXLOVID (consulte a informação de prescrição de NORVIR). Se ocorrerem sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou anafilaxia, interrompa imediatamente PAXLOVID e inicie as medicações e/ou cuidados de apoio adequados.

5.3 Hepatotoxicidade

Nos doentes tratados com ritonavir ocorreram elevações nas transaminases hepáticas, hepatite clínica e icterícia. Por conseguinte, deve ter-se precaução ao administrar PAXLOVID a doentes com doenças hepáticas preexistentes, anomalias das enzimas hepáticas ou hepatite.

5.4 Risco de desenvolvimento de resistência ao VIH-1

Dado que o nirmatrelvir é coadministrado com ritonavir, pode existir um risco de o VIH-1 desenvolver resistência aos inibidores da protease do VIH em indivíduos com infeção pelo VIH-1 não controlada ou não diagnosticada [ver *Posologia e administração* (2.4), *Contraindicações* (4) e *Interações medicamentosas* (7)].

6 REAÇÕES ADVERSAS

6.1 Reações adversas de estudos clínicos

Foram observadas as seguintes reações adversas nos estudos clínicos de PAXLOVID que apoiaram a AUE. As taxas de reações adversas observadas nestes estudos clínicos não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica. Os acontecimentos adversos adicionais associados ao PAXLOVID podem tornar-se evidentes com uma utilização mais alargada.

A segurança do PAXLOVID baseia-se em dados do Estudo C4671005 (EPIC-HR), um ensaio de Fase 2/3 aleatorizado, controlado por placebo em participantes adultos não hospitalizados com um diagnóstico laboratorial confirmado de infeção por SARS-CoV-2 [ver *Estudos clínicos* (14.1)]. Um total de 2224 participantes adultos sintomáticos com idade igual ou superior a 18 anos e que estavam em risco elevado de desenvolver doença COVID-19 severa receberam pelo menos uma dose de PAXLOVID (n=1109) ou placebo (n=1115). Foram notificados acontecimentos adversos durante o período em que os participantes estavam a tomar a medicação do estudo e até ao Dia 34 após o início do tratamento do estudo. PAXLOVID [300 mg de nirmatrelvir (dois comprimidos de 150 mg) com 100 mg de ritonavir] ou placebo correspondente deve ser tomado duas vezes por dia durante 5 dias.

Os acontecimentos adversos (todos os graus independentemente da causalidade) no braço do PAXLOVID ($\geq 1\%$) que ocorreram com uma maior frequência (diferença de ≥ 5 participantes) do que no braço placebo foram disgeusia (6% e $<1\%$, respetivamente), diarreia (3% e 2%), hipertensão (1% e $<1\%$) e mialgia (1% e $<1\%$).

As proporções de participantes que descontinuaram o tratamento devido a um acontecimento adverso foram de 2% no braço do PAXLOVID e 4% no braço do placebo.

6.2 Experiência pós-autorização

Foram identificadas as seguintes reações adversas durante a utilização pós-autorização de PAXLOVID. Uma vez que estas reações são notificadas voluntariamente a partir de uma população

de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com precisão a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Doenças do sistema imunitário: Anafilaxia, reações de hipersensibilidade [ver Advertências e precauções (5.2)]

Doenças gastrointestinais: Dor abdominal, náuseas

Perturbações gerais e alterações no local de administração: Mal-estar

6.4 Notificação exigida para acontecimentos adversos graves e erros de medicação

O prestador de cuidados de saúde prescritor e/ou o designado do prestador de cuidados é/são responsável(eis) pela comunicação obrigatória de todos os acontecimentos adversos graves* e erros de medicação potencialmente relacionados com PAXLOVID no prazo de 7 dias consecutivos a contar da tomada de conhecimento do acontecimento por parte do prestador de cuidados de saúde, utilizando o Formulário 3500 da FDA (para obter informações sobre como aceder a este formulário, consulte abaixo). A FDA exige que tais relatórios, usando o Formulário 3500 da FDA, incluam o seguinte:

- Dados demográficos do doente e características da situação basal (por exemplo, identificador do doente, idade ou data de nascimento, sexo, peso, etnia e raça).
- Uma declaração “utilização de PAXLOVID para COVID-19 sob Autorização de Utilização de Emergência (AUE)” sob o cabeçalho “**Descrever Acontecimento, Problema ou Utilização de Medicamento/Erro de Medicação**”.
- Informações sobre o acontecimento adverso grave ou erro de medicação (por exemplo, sinais e sintomas, dados laboratoriais/testes, complicações, momento de início do medicamento em relação à ocorrência do acontecimento, duração do acontecimento, tratamentos necessários para mitigar o acontecimento, evidência de melhoria do acontecimento/desaparecimento após interrupção ou redução da dosagem, evidência de reaparecimento do acontecimento após reintrodução, resultados clínicos).
- Condições médicas preexistentes do doente e utilização de medicamentos concomitantes.
- Informações sobre o medicamento (por exemplo, posologia, modo de administração, NDC n.º).

Enviar relatórios de acontecimentos adversos e de erros de medicação, utilizando o Formulário 3500, à FDA MedWatch utilizando um dos seguintes métodos:

- Preencha e envie o relatório online: <https://www.fda.gov/medwatch/report.htm>
- Preencha e envie um Formulário 3500 da FDA com porte pago (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) e envie para:
 - Mail to MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, ou
 - Envie um fax para 1-800-FDA-0178, ou
- Ligue para 1-800-FDA-1088 para solicitar um formulário de relatório

Além disso, forneça uma cópia de todos os formulários MedWatch da FDA para:

Site	Número de fax	Número de telefone
www.pfizersafetyreporting.com	1-866-635-8337	1-800-438-1985

O prestador de cuidados de saúde prescritor e/ou o designado do prestador é/são responsável pelas respostas obrigatórias a pedidos da FDA para informações sobre acontecimentos adversos e erros de medicação após a receção de PAXLOVID.

*Os acontecimentos adversos graves são definidos como:

- Morte;
- Um acontecimento adverso potencialmente fatal;
- Hospitalização em regime de internamento ou prolongamento da hospitalização existente;
- Uma incapacidade persistente ou significativa ou perturbação substancial da capacidade de realizar funções quotidianas normais;
- Uma anomalia congénita/defeito congénito;
- Outro acontecimento clínico importante, que pode exigir uma intervenção médica ou cirúrgica para prevenir a morte, um acontecimento potencialmente fatal, hospitalização, incapacidade ou defeito congénito.

6.5 Outros requisitos de notificação

As instalações e profissionais de saúde irão comunicar informações terapêuticas e dados de utilização conforme indicado pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA.

7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

7.1 Potencial de PAXLOVID para afetar outros medicamentos

PAXLOVID (nirmatrelvir embalado em conjunto com ritonavir) é um inibidor da CYP3A e pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos que são principalmente metabolizados pela CYP3A. É contraindicada a coadministração de PAXLOVID com medicamentos altamente dependentes da CYP3A para depuração e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais [ver *Contraindicações (4)* e *Tabela 1*]. A coadministração com outros substratos da CYP3A pode requerer um ajuste posológico ou monitorização adicional, conforme apresentado na Tabela 1.

7.2 Potencial de outros medicamentos para afetar PAXLOVID

Nirmatrelvir e ritonavir são substratos da CYP3A; portanto, os medicamentos que induzem a CYP3A podem diminuir as concentrações plasmáticas de nirmatrelvir e ritonavir e reduzir o efeito terapêutico de PAXLOVID.

7.3 Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas

A Tabela 1 fornece uma lista de interações medicamentosas clinicamente significativas, incluindo medicamentos contraindicados [ver *Contraindicações (4)*]. Os medicamentos listados na Tabela 1 são um guia e não são considerados uma lista abrangente de todos os medicamentos possíveis que podem interagir com PAXLOVID. O prestador de cuidados de saúde deve consultar outros recursos adequados, tais como a informação de prescrição do medicamento com interação medicamentosa, para obter informação abrangente sobre a dosagem ou monitorização com o uso concomitante de um inibidor forte do CYP3A, tal como o ritonavir.

Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Antagonista dos receptores adrenérgicos alfa 1	alfuzosina	↑ alfuzosina	A coadministração é contraindicada devido a potencial hipotensão [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Antagonista dos receptores adrenérgicos alfa 1	tamsulosina	↑ tamsulosina	Evitar a utilização concomitante com PAXLOVID.
Antianginosos	ranolazina	↑ ranolazina	A coadministração é contraindicada devido a potenciais reações graves e/ou potencialmente fatais [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Antiarrítmicos	amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina	↑ antiarrítmicos	A coadministração é contraindicada devido ao potencial para arritmias cardíacas [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Antiarrítmicos	lidocaína (sistémica), disopiramida	↑ antiarrítmicos	Recomenda-se precaução e monitorização da concentração terapêutica para antiarrítmicos, se disponíveis.
Medicamentos anticancerígenos	apalutamida	↓ nirmatrelvir/ritonavir	A coadministração é contraindicada devido à potencial perda de resposta virológica e possível resistência [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Medicamentos anticancerígenos	abemaciclib, ceritinib, dasatinib, encorafenib, ibrutinib, ivosidenib, neratinib, nilotinib, venetoclax, vinblastina, vincristina	↑ medicamento anticancerígeno	Evite a coadministração de encorafenib ou ivosidenib devido ao potencial risco de acontecimentos adversos graves, tais como prolongamento do intervalo QT. Evitar a utilização de neratinib, venetoclax ou ibrutinib. A coadministração de vincristina e vinblastina pode levar a efeitos secundários hematológicos ou gastrointestinais significativos. Para mais informações, consultar o rótulo do medicamento individual para medicamento anticancerígeno.

Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Anticoagulantes	varfarina	↑↓ varfarina	Monitorize atentamente o INR se for necessária a coadministração com varfarina.
	rivaroxaban	↑ rivaroxaban	Aumento do risco de hemorragia com rivaroxaban. Evitar a utilização concomitante.
	dabigatran ^a	↑ dabigatran	Aumento do risco de hemorragia com o dabigatran. Dependendo da indicação do dabigatran e da função renal, reduzir a dose de dabigatran ou evitar a utilização concomitante. Consulte o rótulo do medicamento dabigatran para obter mais informações.
	apixabano	↑ apixabano	Os inibidores da gp-P e potentes do CYP3A4 combinados aumentam os níveis sanguíneos de apixabano e aumentam o risco de hemorragia. As recomendações posológicas para administração concomitante de apixabano com PAXLOVID dependem da dose de apixabano. Consulte o rótulo do medicamento apixabano para obter mais informações.
Anticonvulsivantes	carbamazepina ^a , fenobarbital, primidona, fenitoína	↓ nirmatrelvir/ritonavir	A coadministração é contraindicada devido à potencial perda de resposta virológica e possível resistência [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Anticonvulsivantes	clonazepam	↑ anticonvulsivantes	Pode ser necessária uma diminuição da dose de clonazepam quando coadministrado com PAXLOVID e recomenda-se monitorização clínica.
Antidepressivos	bupropiona	↓ bupropiona e metabolito ativo hidroxibupropiona	Monitorizar uma resposta clínica adequada à bupropiona.
	trazodona	↑ trazodona	Foram observadas reações adversas de náuseas, tonturas, hipotensão e síncope após a coadministração de trazodona e ritonavir. Deve ser considerada uma dose mais baixa de trazodona. Consulte o rótulo do medicamento trazodona para obter mais informações.

Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Antifúngicos	voriconazol, cetoconazol, sulfato de isavuconazónio, itraconazol ^a	↓ voriconazol ↑ cetoconazol ↑ sulfato de isavuconazónio ↑ itraconazol ↑ nirmatrelvir/ritonavir	Evitar a utilização concomitante de voriconazol. Consulte os rótulos dos medicamentos cetoconazol, sulfato de isavuconazónio e itraconazol para mais informações.
Antigota	colquicina	↑ colquicina	A coadministração é contraindicada devido a potenciais reações graves e/ou potencialmente fatais em doentes com compromisso renal e/ou hepático [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Inibidores da protease anti-VIH	atazanavir, darunavir, tipranavir	↑ inibidor da protease	Para mais informações, consultar a informação de prescrição dos respetivos inibidores da protease. Os doentes em regimes para o VIH contendo ritonavir ou cobicistate devem continuar o tratamento conforme indicado. Monitorizar o aumento dos acontecimentos adversos de PAXLOVID ou inibidores da protease [ver <i>Posologia e administração (2.4)</i>].
Anti-VIH	efavirenz, maraviroc, nevirapina, zidovudina, bictegravir/ emtricitabina/ tenofovir	↑ efavirenz ↑ maraviroc ↑ nevirapina ↓ zidovudina ↑ bictegravir ↔ emtricitabina ↑ tenofovir	Para mais informações, consultar as respetivas informações de prescrição de medicamentos anti-VIH.
Anti-infecciosos	claritromicina, eritromicina	↑ claritromicina ↑ eritromicina	Consulte as respetivas informações de prescrição para ajuste posológico do anti-infeccioso.
Antimicobacterianos	rifampicina	↓ nirmatrelvir/ritonavir	A coadministração é contraindicada devido à potencial perda de resposta virológica e possível resistência. Devem ser considerados medicamentos antimicobacterianos alternativos, como rifabutina [ver <i>Contraindicações (4)</i>].

Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Antimicobacterianos	bedaquilina rifabutina rifapentina	↑ bedaquilina ↑ rifabutina ↓ nirmatrelvir/ritonavir	Consulte o rótulo do medicamento bedaquilina para obter mais informações. Consulte o rótulo do medicamento rifabutina para mais informações sobre a redução da dose de rifabutina. Evitar a utilização concomitante com PAXLOVID.
Antipsicóticos	lurasidona, pimozida	↑ lurasidona ↑ pimozida	Coadministração contraindicada devido a reações graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Antipsicóticos	quetiapina clozapina	↑ quetiapina ↑ clozapina	Se for necessária a coadministração, reduzir a dose de quetiapina e monitorizar as reações adversas associadas à quetiapina. Consulte as informações de prescrição de quetiapina para obter recomendações. Se for necessária a coadministração, considere a redução da dose de clozapina e monitorize as reações adversas.
Agentes contra a hiperplasia benigna da próstata	silodosina	↑ silodosina	A coadministração é contraindicada devido a potencial hipotensão postural [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Bloqueadores dos canais de cálcio	amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina	↑ bloqueador dos canais de cálcio	Recomenda-se precaução e monitorização clínica dos doentes. Pode ser necessária uma diminuição da dose para estes medicamentos quando coadministrados com PAXLOVID. Se coadministrado, consultar o medicamento individual para o bloqueador de canais de cálcio para mais informações.
Glicosídeos cardíacos	digoxina	↑ digoxina	Recomenda-se precaução ao administrar concomitantemente PAXLOVID com digoxina, com monitorização adequada dos níveis séricos de digoxina. Consulte o rótulo do medicamento digoxina para mais informações.

Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Agentes cardiovasculares	eplerenona	↑ eplerenona	A coadministração com eplerenona é contraindicada devido a potencial hipercalemia [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
	ivabradina	↑ ivabradina	A coadministração com ivabradina é contraindicada devido a potencial bradicardia ou perturbações na condução [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Agentes cardiovasculares	aliskiren, ticagrelor, vorapaxar	↑ aliskiren ↑ ticagrelor ↑ vorapaxar	Evitar a utilização concomitante com PAXLOVID.
	clopidogrel	↓ metabolito ativo clopidogrel	
	cilostazol	↑ cilostazol	Recomenda-se o ajuste posológico de cilostazol. Consultar o rótulo do medicamento cilostazol para obter mais informações.
Corticosteroides principalmente metabolizados por CYP3A	betametasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, triancinolona	↑ corticosteroide	A coadministração com corticosteroides (todas as vias de administração) dos quais as exposições são significativamente aumentadas por inibidores fortes do CYP3A pode aumentar o risco de síndrome de Cushing e de supressão suprarrenal. No entanto, o risco de síndrome de Cushing e de supressão suprarrenal associado à utilização a curto prazo de um inibidor forte da CYP3A4 é baixo. Devem ser considerados corticosteroides alternativos, incluindo beclometasona, prednisona e prednisolona.
Potenciadores do regulador da condutância transmembranar da fibrose cística	lumacaftor/ivacaftor	↓ nirmatrelvir/ritonavir	A coadministração é contraindicada devido à potencial perda de resposta virológica e possível resistência [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Potenciadores do regulador da condutância transmembranar da fibrose cística	ivacaftor	↑ ivacaftor	Reduzir a dosagem quando coadministrado com PAXLOVID.
	elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	↑ elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	Consultar os rótulos de cada medicamento para obter mais informações.
	tezacaftor/ivacaftor	↑ tezacaftor/ivacaftor	

Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP4)	saxagliptina	↑ saxagliptina	Recomenda-se o ajuste posológico de saxagliptina. Consulte o rótulo do medicamento saxagliptina para obter mais informações.
Antagonistas do recetor da endotelina	bosentano	↑ bosentano	Descontinue a utilização de bosentano pelo menos 36 horas antes do início de PAXLOVID. Consulte o rótulo do medicamento bosentano para mais informações.
Derivados de Ergot	dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina	↑ dihidroergotamina ↑ ergotamina ↑ metilergonovina	Coadministração contraindicada devido ao potencial de toxicidade aguda por Ergot caracterizada por vasoespasmos e isquemia das extremidades e outros tecidos, incluindo o sistema nervoso central [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Antivirais de ação direta para a hepatite C	elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	↑ antivirais	Concentrações aumentadas de grazoprevir podem resultar em aumentos de ALT. Evitar a utilização concomitante de glecaprevir/pibrentasvir com PAXLOVID. Consulte o rótulo de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir para mais informações. Consulte o rótulo do medicamento sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para mais informações. Os doentes em regimes para o VHC contendo ritonavir devem continuar o tratamento conforme indicado. Monitorizar o aumento de acontecimentos adversos de PAXLOVID ou medicamentos para o VHC com utilização concomitante [ver <i>Posologia e administração (2.4)</i>].
Produtos à base de plantas	Hipericão (<i>hypericum perforatum</i>)	↓ nirmatrelvir/ritonavir	A coadministração é contraindicada devido à potencial perda de resposta virológica e possível resistência [ver <i>Contraindicações (4)</i>].

Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Inibidores da redutase da HMG-CoA	lovastatina, sinvastatina	↑ lovastatina ↑ sinvastatina	A coadministração é contraindicada devido ao potencial para miopatia, incluindo rabdomiólise [ver <i>Contraindicações (4)</i>]. Descontinuar a utilização de lovastatina e sinvastatina pelo menos 12 horas antes do início de PAXLOVID, durante os 5 dias do tratamento com PAXLOVID e durante 5 dias após a conclusão de PAXLOVID.
Inibidores da redutase da HMG-CoA	atorvastatina, rosuvastatina	↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina	Considerar a descontinuação temporária da atorvastatina e da rosuvastatina durante o tratamento com PAXLOVID. A atorvastatina e a rosuvastatina não necessitam de ser suspensas antes ou depois de concluir o tratamento com PAXLOVID.
Contraceptivo hormonal	etinilestradiol	↓ etinilestradiol	Deve ser considerado um método de contraceção não hormonal adicional durante os 5 dias de tratamento com PAXLOVID e até um ciclo menstrual após a interrupção de PAXLOVID.
Imunossuppressores*	voclosporina	↑ voclosporina	A coadministração é contraindicada devido a potencial nefrotoxicidade aguda e/ou crónica [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Imunossuppressores*	ciclosporina, tacrolímus everolímus, sirolímus	↑ ciclosporina ↑ tacrolímus ↑ everolímus ↑ sirolímus	Evitar a utilização de PAXLOVID quando não for possível uma monitorização rigorosa das concentrações dos imunossuppressores. Se coadministrado, recomenda-se o ajuste da dose do imunossupressor e a monitorização das concentrações de imunossuppressores e reações adversas associadas ao imunossupressor. Consulte o rótulo do medicamento imunossupressor individual para obter mais informações e consulte um especialista em terapêutica imunossupressora. Evitar a utilização concomitante de everolímus e sirolímus e PAXLOVID.

Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Inibidores da Janus cinase (JAK)	tofacitinib, upadacitinib	↑ tofacitinib ↑ upadacitinib	Recomenda-se o ajuste posológico do tofacitinib. Consulte o rótulo do medicamento tofacitinib para obter mais informações. As recomendações posológicas para a coadministração de upadacitinib com PAXLOVID dependem da indicação de upadacitinib. Consulte o rótulo do medicamento upadacitinib para obter mais informações.
Agonista dos recetores adrenérgicos beta de ação de longa duração	salmeterol	↑ salmeterol	Evitar a utilização concomitante com PAXLOVID. A associação pode resultar num aumento do risco de acontecimentos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.
Inibidor da proteína microssomal de transferência de triglicéridos (MTTP, Microsomal triglyceride transfer protein)	lomitapida	↑ lomitapida	Co-administração contraindicada devido a potencial hepatotoxicidade e reações adversas gastrointestinais [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Medicamentos para a enxaqueca	eletriptano ubrogepant	↑ eletriptano ↑ ubrogepant	A coadministração de eletriptano no prazo de pelo menos 72 horas após o PAXLOVID está contraindicada devido a potenciais reações adversas graves, incluindo acontecimentos cardiovasculares e cerebrovasculares [ver <i>Contraindicações (4)</i>]. A coadministração de ubrogepant com PAXLOVID está contraindicada devido a potenciais reações adversas graves [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Medicamentos para a enxaqueca	rimegepant	↑ rimegepant	Evitar a utilização concomitante com PAXLOVID.
Antagonistas dos recetores mineralocorticoides	finarenona	↑ finarenona	A coadministração é contraindicada devido a potenciais reações adversas graves, incluindo hipercalemia, hipotensão e hiponatremia [ver <i>Contraindicações (4)</i>].

Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Antagonistas dos receptores muscarínicos	darifenacina	↑ darifenacina	A dose diária de darifenacina não deve exceder 7,5 mg quando coadministrada com PAXLOVID. Consultar o rótulo do medicamento darifenacina para obter mais informações.
Analgésicos narcóticos	fentanilo, hidrocodona, oxicodona, meperidina	↑ fentanilo ↑ hidrocodona ↑ oxicodona ↑ meperidina	Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos (incluindo depressão respiratória potencialmente fatal) quando o fentanilo, hidrocodona, oxicodona ou meperidina é administrado concomitantemente com PAXLOVID. Se for necessária a utilização concomitante com PAXLOVID, considerar uma redução posológica do analgésico narcótico e monitorizar atentamente os doentes a intervalos frequentes. Consultar o rótulo individual do medicamento para obter mais informações.
	metadona	↓ metadona	Monitorizar atentamente os doentes mantidos com metadona para evidência de efeitos de abstinência e ajustar a dose de metadona em conformidade.
Agentes neuropsiquiátricos	suvorexant	↑ suvorexant	Evitar a utilização concomitante de suvorexant com PAXLOVID.
	aripirazol, brexpirazol, cariprazina, iloperidona, lumateperona, pimavanserina	↑ aripirazol ↑ brexpirazol ↑ cariprazina ↑ iloperidona ↑ lumateperona ↑ pimavanserina	Recomenda-se o ajuste posológico de aripirazol, brexpirazol, cariprazina, iloperidona, lumateperona e pimavanserina. Consultar o rótulo individual do medicamento para obter mais informações.
Agentes para a hipertensão pulmonar (inibidores da PDE5)	sildenafil (Revatio®)	↑ sildenafil	A coadministração de sildenafil com PAXLOVID está contraindicada devido ao potencial para acontecimentos adversos associados ao sildenafil, incluindo anomalias visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope [ver <i>Contraindicações (4)</i>].

Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Agentes para a hipertensão pulmonar (inibidores da PDE5)	tadalafil (Adcirca®)	↑ tadalafil	Evitar a utilização concomitante de tadalafil com PAXLOVID.
Agentes para a hipertensão pulmonar (estimuladores de sGC)	riociguat	↑ riociguat	Recomenda-se o ajuste posológico de riociguat. Consultar o rótulo do medicamento riociguat para obter mais informações.
Agentes para disfunção erétil (inibidores da PDE5)	avanafil sildenafil, tadalafil, vardenafil	↑ avanafil ↑ sildenafil ↑ tadalafil ↑ vardenafil	Não utilizar PAXLOVID com o avanafil porque não foi estabelecido um regime posológico de avanafil seguro e eficaz. Recomenda-se o ajuste posológico para utilização de sildenafil, tadalafil ou vardenafil com PAXLOVID. Consultar o rótulo individual do medicamento para obter mais informações.
Antagonistas opiáceos	naloxegol	↑ naloxegol	A coadministração é contraindicada devido ao potencial para sintomas de retirada de opiáceos [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Sedativos/hipnóticos	triazolam, midazolam oral ^a	↑ triazolam ↑ midazolam	A coadministração é contraindicada devido ao potencial de sedação extrema e depressão respiratória [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Sedativos/hipnóticos	bupiriona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem midazolam (administrado por via parentérica)	↑ sedativos/hipnóticos ↑ midazolam	Pode ser necessária uma diminuição da dose para estes medicamentos quando coadministrados com PAXLOVID e a monitorização de acontecimentos adversos. A coadministração de midazolam (parentérica) deve ser feita num contexto que garanta uma monitorização clínica rigorosa e gestão médica adequada em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerada a redução da dose de midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam. Consulte o rótulo do medicamento midazolam para obter mais informações.

Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Agonista do recetor da serotonina 1A/antagonista do recetor da serotonina 2A	flibanserina	↑ flibanserina	A coadministração é contraindicada devido a potencial hipotensão, síncope, e depressão do SNC [ver <i>Contraindicações (4)</i>].
Antagonistas dos recetores da vasopressina	tolvaptan	↑ tolvaptan	A coadministração é contraindicada devido a potencial desidratação, hipovolemia e hipercalemia [ver <i>Contraindicações (4)</i>].

a. Ver Farmacocinética, Estudos de interação medicamentosa realizados com Nirmatrelvir e Ritonavir (12.3).

8 UTILIZAÇÃO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

8.1 Gravidez

Resumo de risco

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de nirmatrelvir durante a gravidez para avaliar um risco associado ao medicamento de defeitos congénitos maiores, aborto espontâneo ou resultados adversos maternos ou fetais. Estudos observacionais publicados sobre o uso de ritonavir em mulheres grávidas não identificaram um aumento no risco de defeitos congénitos maiores. Os estudos publicados com ritonavir são insuficientes para identificar um risco associado ao medicamento de aborto espontâneo (*ver Dados*). Existem riscos maternos e fetais associados à COVID-19 não tratada na gravidez (*ver Considerações clínicas*).

Num estudo de desenvolvimento embriofetal com nirmatrelvir, foram observados pesos corporais fetais reduzidos após a administração oral de nirmatrelvir a coelhas prenhes em exposições sistémicas (AUC) aproximadamente 10 vezes superiores à exposição clínica na dose autorizada de PAXLOVID em humanos. Não foram observados outros resultados adversos de desenvolvimento em estudos de reprodução animal com nirmatrelvir em exposições sistémicas (AUC) superiores ou iguais a 3 vezes mais elevadas do que a exposição clínica na dose autorizada de PAXLOVID em humanos (*ver Dados*).

Em estudos de reprodução animal com ritonavir, não se observaram evidências de resultados adversos no desenvolvimento após administração oral de ritonavir a ratos e coelhos fêmeas prenhes em doses (com base nas conversões da área de superfície corporal) ou exposições sistémicas (AUC) superiores ou iguais a 3 vezes mais elevadas do que as doses clínicas ou exposição na dose humana autorizada de PAXLOVID (*ver Dados*).

Desconhece-se o risco estimado de defeitos congénitos maiores e aborto espontâneo para a população indicada. Todas as gravidezes têm um risco de defeitos congénitos, perda ou outros resultados adversos. Na população geral dos EUA, o risco a priori estimado de defeitos congénitos maiores e aborto espontâneo em gravidezes clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e de 15% a 20%, respetivamente.

Considerações clínicas

Risco materno e/ou embriofetal associado à doença

A COVID-19 na gravidez está associada a resultados adversos maternos e fetais, incluindo pré-eclampsia, eclampsia, nascimento prematuro, ruptura prematura de membranas, doença tromboembólica venosa e morte fetal.

Dados

Dados humanos

Ritonavir

Com base em relatórios prospectivos ao registo antirretroviral de gravidez de nados-vivos após a exposição a regimes contendo ritonavir (incluindo mais de 3400 nados-vivos expostos no primeiro trimestre e mais de 3500 nados-vivos expostos no segundo e terceiro trimestres), não houve diferença na taxa de defeitos congénitos globais para ritonavir em comparação com a taxa de defeitos congénitos de 2,7% na população de referência dos EUA do Programa Metropolitano de Defeitos Congénitos de Atlanta (MACDP, Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program). A prevalência de defeitos congénitos em nados-vivos foi de 2,3% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,9%-2,9%) após a exposição do primeiro trimestre a regimes contendo ritonavir e de 2,9% (IC de 95%: 2,4%-3,6%) após a exposição do segundo e terceiro trimestres a regimes contendo ritonavir. Embora a transferência placentária de ritonavir e as concentrações fetais de ritonavir sejam geralmente baixas, foram observados níveis detetáveis em amostras de sangue do cordão umbilical e no cabelo de neonatos.

Dados de animais

Nirmatrelvir

Foram realizados estudos de toxicidade de desenvolvimento embriofetal (EFD, embryo-fetal developmental) em ratos e coelhos fêmeas prenhes a quem foram administradas doses orais de nirmatrelvir até 1000 mg/kg/dia durante a organogénese [nos Dias de Gestação (GD, gestation day) 6 a 17 em ratos e 6 a 19 em coelhos]. Não foram observados efeitos de desenvolvimento biologicamente significativos no estudo EFD em ratos. Na dose mais elevada de 1000 mg/kg/dia, a exposição sistémica ao nirmatrelvir (AUC_{24}) em ratos foi aproximadamente 8 vezes superior à exposição clínica na dose autorizada de PAXLOVID em humanos. No estudo EFD em coelhos, observaram-se pesos corporais fetais mais baixos (uma diminuição de 9%) a 1000 mg/kg/dia na ausência de resultados significativos de toxicidade materna. A 1000 mg/kg/dia, a exposição sistémica (AUC_{24}) em coelhos foi aproximadamente 10 vezes mais alta do que as exposições clínicas na dose autorizada de PAXLOVID em humanos. Não foram observadas outras toxicidades significativas de desenvolvimento (malformações e letalidade embriofetal) até à dose mais elevada testada, 1000 mg/kg/dia. Não foram observados efeitos de desenvolvimento em coelhos a 300 mg/kg/dia resultando em exposição sistémica (AUC_{24}) aproximadamente 3 vezes mais elevada do que as exposições clínicas na dose autorizada de PAXLOVID em humanos. Está em curso um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal (PPND, pre- and postnatal developmental) em ratos fêmea prenhes que receberam doses orais de nirmatrelvir até 1000 mg/kg/dia desde o GD 6 até ao Dia de Lactação (DL, lactation day) 20 e, atualmente, apenas estão disponíveis dados interinos até ao dia pós-natal (PND, postnatal day) 56. Embora não tenha sido observada qualquer diferença no peso corporal à nascença quando se comparou a ninhada nascida de nirmatrelvir em comparação com os animais de controlo, foi observada uma diminuição (8% nos machos e fêmeas) no peso corporal da descendência no PND 17. Não foram observadas diferenças significativas no peso corporal da ninhada de PND 28 para PND 56. A exposição sistémica materna (AUC_{24}) a

1000 mg/kg/dia foi aproximadamente 8 vezes mais alta do que as exposições clínicas na dose autorizada de PAXLOVID em humanos. Não foram observadas alterações no peso corporal na ninhada a 300 mg/kg/dia, resultando em exposição sistêmica (AUC_{24}) aproximadamente 5 vezes mais elevada do que as exposições clínicas na dose autorizada de PAXLOVID em humanos.

Ritonavir

Ritonavir foi administrado por via oral a ratos fêmea prenhes (a 0, 15, 35 e 75 mg/kg/dia) e coelhos (a 0, 25, 50 e 110 mg/kg/dia) durante a organogênese (no GD 6 até 17 e 6 até 19, respectivamente). Não foi observada evidência de teratogenicidade devido ao ritonavir em ratos e coelhos com exposições sistêmicas (AUC) aproximadamente 4 vezes mais altas do que a exposição à dose autorizada de PAXLOVID em humanos. Foram observadas incidências aumentadas de reabsorções precoces, atrasos de ossificação e variações de desenvolvimento, bem como pesos corporais fetais reduzidos em ratos na presença de toxicidade materna, em exposições sistêmicas aproximadamente 4 vezes superiores à exposição na dose autorizada de PAXLOVID em humanos. Também foi observado um ligeiro aumento na incidência de criptorquidismo em ratos (numa dose tóxica materna) com uma exposição aproximadamente 5 vezes superior à exposição na dose autorizada de PAXLOVID em humanos. Em coelhos, foram observadas reabsorções, diminuição do tamanho da ninhada e diminuição do peso fetal em doses tóxicas maternas aproximadamente 11 vezes superiores à dose autorizada de PAXLOVID em humanos, com base num fator de conversão da área de superfície corporal. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a administração de 0, 15, 35 e 60 mg/kg/dia de ritonavir desde o GD 6 até ao dia 20 pós-natal não resultou em toxicidade de desenvolvimento, com doses de ritonavir 3 vezes superiores à dose autorizada de PAXLOVID em humanos, com base num fator de conversão da área de superfície corporal.

8.2 Lactação

Resumo de risco

Não existem dados disponíveis sobre a presença de nirmatrelvir no leite humano ou animal, os efeitos no lactente ou os efeitos na produção de leite. Foi observada uma diminuição transitória no peso corporal na descendência a amamentar em ratos a quem foi administrado nirmatrelvir (*ver Dados*). Dados limitados e publicados indicam que ritonavir está presente no leite humano. Não existe informação sobre os efeitos do ritonavir no lactente ou sobre os efeitos do medicamento na produção de leite. Os benefícios para o desenvolvimento e para a saúde da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de receber PAXLOVID e quaisquer potenciais efeitos adversos do PAXLOVID ou da condição materna subjacente no lactente. As pessoas que amamentam com COVID-19 devem seguir as práticas de acordo com as diretrizes clínicas para evitar expor o bebé à COVID-19.

Dados

No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, foram observadas diminuições de peso corporal (até 8%) na ninhada de ratos fêmea prenhes a quem foi administrado nirmatrelvir na exposição sistêmica materna (AUC_{24}) aproximadamente 8 vezes mais elevada do que as exposições clínicas na dose autorizada de PAXLOVID em humanos. Não foram observadas alterações no peso corporal na ninhada em exposição sistêmica materna (AUC_{24}) aproximadamente 5 vezes mais elevada do que as exposições clínicas na dose autorizada de PAXLOVID em humanos.

8.3 Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Contraceção

O uso de ritonavir pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais combinados. Aconselhe os doentes que utilizam contraceptivos hormonais combinados a utilizar um método contraceptivo alternativo eficaz ou um método-barreira adicional de contraceção [ver *Interações Medicamentosas (7.3)*].

8.4 Utilização pediátrica

O PAXLOVID não está autorizado para utilização em doentes pediátricos com idade inferior a 12 anos ou com peso inferior a 40 kg. A segurança e a eficácia de PAXLOVID não foram estabelecidas em doentes pediátricos. Espera-se que o regime posológico autorizado para adultos resulte em exposições séricas comparáveis de nirmatrelvir e ritonavir em doentes com idade igual ou superior a 12 anos e com peso de, pelo menos, 40 kg, conforme observado em adultos, e adultos com peso corporal similar foram incluídos no ensaio EPIC-HR [ver *Reações adversas (6.1)*, *Farmacologia clínica (12.3)* e *Estudos clínicos (14)*].

8.5 Doentes idosos

Os estudos clínicos de PAXLOVID incluem participantes com idade igual ou superior a 65 anos e os seus dados contribuem para a avaliação geral da segurança e eficácia [ver *Reações adversas (6.1)* e *Estudos clínicos (14.1)*]. Do número total de participantes no estudo EPIC-HR aleatorizados para receber PAXLOVID (N=1120), 13% tinham 65 anos ou mais e 3% tinham 75 anos ou mais.

8.6 Compromisso renal

A exposição sistémica do nirmatrelvir aumenta em doentes com compromisso renal com aumento da intensidade do compromisso renal [ver *Farmacologia clínica (12.3)*].

Não há necessidade de ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro. Em doentes com compromisso renal moderado (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min), reduzir a dose de PAXLOVID para 150 mg de nirmatrelvir e 100 mg de ritonavir duas vezes por dia durante 5 dias. *As receitas devem especificar a dose numérica de cada componente ativo do PAXLOVID.* Os prestadores de cuidados de saúde devem aconselhar os doentes sobre instruções de dosagem renal [ver *Informação de Aconselhamento ao Doente (17)*].

PAXLOVID não é recomendado em doentes com compromisso renal severo (TFGe < 30 ml/min com base na fórmula de DRC-EPI) até estarem disponíveis mais dados; a posologia adequada para doentes com compromisso renal severo não foi determinada.

8.7 Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico de PAXLOVID em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) ou moderado (Child-Pugh Classe B). Não estão disponíveis dados farmacocinéticos ou de segurança relativos à utilização de nirmatrelvir ou ritonavir em indivíduos com compromisso hepático severo (Child-Pugh Classe C), portanto, não se recomenda a utilização de PAXLOVID em doentes com compromisso hepático severo [ver *Advertências e precauções (5.3)* e *Farmacologia clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSAGEM

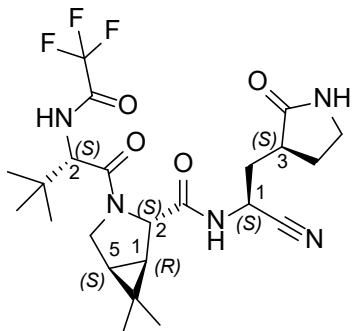
O tratamento da sobredosagem com PAXLOVID deve consistir em medidas de suporte gerais, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com PAXLOVID.

11 DESCRIÇÃO

PAXLOVID é o nirmatrelvir em comprimidos embalados em conjunto com ritonavir em comprimidos. O nirmatrelvir é um inibidor da protease principal (M^{pro}) do SARS-CoV-2 e o ritonavir é um inibidor da protease do VIH-1 e inibidor da CYP3A.

Nirmatrelvir

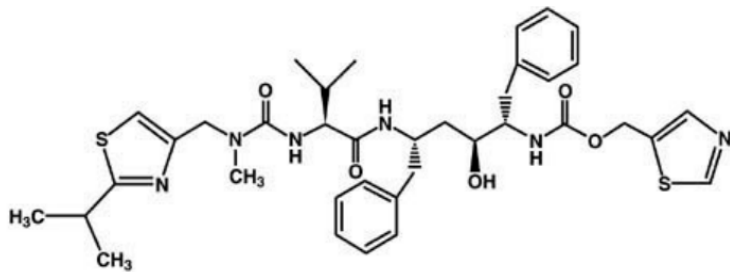
O nome químico do componente ativo de nirmatrelvir é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-((1*S*)-1-Ciano-2-((3*S*)-2-oxopirrolidina-3-il)etil)-3-((2*S*)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida]. Tem uma fórmula molecular de $C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$ e um peso molecular de 499,54. O nirmatrelvir tem a seguinte fórmula estrutural:



Nirmatrelvir está disponível em comprimidos revestidos por película, de libertação imediata. Cada comprimido contém 150 mg de nirmatrelvir com os seguintes ingredientes inativos: dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, celulose microcristalina e fumarato de estearilo sódico. Seguem-se os ingredientes no revestimento da película: hidroxipropilmetilcelulose, óxido de ferro vermelho, polietilenoglicol e dióxido de titânio.

Ritonavir

Ritonavir é quimicamente designado como 10-Hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1- [2-(1 metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12- ácido tetraazatridecano-13-óico, 5-tiazolilmetil éster, [5*S*-(5*R*^{*},8*R*^{*},10*R*^{*},11*R*^{*})]. A sua fórmula molecular é $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, e o seu peso molecular é 720,95. Ritonavir tem a seguinte fórmula estrutural:



Ritonavir está disponível na forma de comprimidos revestidos por película. Cada comprimido contém 100 mg de ritonavir com os seguintes ingredientes inativos: fosfato de cálcio dibásico anidro, dióxido de silício coloidal, copovidona, fumarato de estearilo sódico e monolaurato de sorbitano. O revestimento por película pode incluir os seguintes ingredientes: sílica coloidal anidra, dióxido de silício coloidal, hidroxipropilcelulose, hipromelose, polietilenoglicol, polissorbato 80, talco e dióxido de titânio.

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de ação

O nirmatrelvir é um inibidor peptidomimético da protease principal (main protease, [M^{pro}]) do SARS-CoV-2, também referido como protease 3C-like (3CLpro) ou protease nsp5. A inibição da M^{pro} do SARS-CoV-2 torna-a incapaz de processar precursores de poliproteínas, impedindo a replicação viral. O nirmatrelvir inibiu a atividade da M^{pro} do SARS-CoV-2 recombinante num ensaio bioquímico com um valor de K_i de 3,1 nM e um valor de IC₅₀ de 19,2 nM. Verificou-se que o nirmatrelvir se liga diretamente ao local ativo da M^{pro} do SARS-CoV-2 por cristalografia com raios X.

Ritonavir é um inibidor da protease do VIH-1, mas não é ativo contra a M^{pro} do SARS-CoV-2. Ritonavir inibe o metabolismo do nirmatrelvir mediado por CYP3A, resultando em concentrações plasmáticas aumentadas de nirmatrelvir.

12.3 Farmacocinética

A farmacocinética do nirmatrelvir/ritonavir foi estudada em indivíduos saudáveis.

Ritonavir é administrado com nirmatrelvir como potenciador farmacocinético, resultando em concentrações sistêmicas mais elevadas e semivida mais longa de nirmatrelvir, apoiando assim um regime de administração duas vezes por dia.

Após a administração oral de nirmatrelvir/ritonavir, o aumento da exposição sistémica parece ser inferior à dose proporcional até 750 mg numa dose única e até 500 mg duas vezes por dia em doses múltiplas. A administração de dose duas vezes por dia ao longo de 10 dias alcançou estado estacionário no Dia 2 com aproximadamente 2 vezes de acumulação. As propriedades farmacocinéticas do nirmatrelvir/ritonavir são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Propriedades farmacocinéticas de nirmatrelvir e ritonavir em participantes saudáveis

	Nirmatrelvir (quando administrado com ritonavir)	Ritonavir
Absorção		
T _{max} (h), mediana	3,00 ^a	3,98 ^a
Distribuição		
% ligada a proteínas plasmáticas humanas	69%	98-99%
Relação sangue/plasma	0,60	0,14 ^c
V _z /F (L), média	104,7 ^b	112,4 ^b
Eliminação		
Principal via de eliminação	Eliminação renal ^d	Metabolismo hepático
Semivida (t _{1/2}) (h), média	6,05 ^a	6,15 ^a
Depuração oral (CL/F), média	8,99 ^b	13,92 ^b
Metabolismo		
Vias metabólicas	Mínima ^d	CYP3A4 major, CYP2D6 menor
Excreção		
% de material relacionada com o medicamento nas fezes	35,3% ^e	86,4% ^f
% de material relacionada com o medicamento na urina	49,6% ^e	11,3% ^f

- a. Representa dados após uma dose única de 300 mg de nirmatrelvir (2 x comprimidos de 150 mg) administrado em conjunto com comprimidos de 100 mg de ritonavir em indivíduos saudáveis.
- b. 300 mg de nirmatrelvir (formulação de suspensão oral) e 100 mg de ritonavir (formulação de comprimidos) administrados em conjunto duas vezes por dia durante 3 dias.
- c. Relação glóbulos vermelhos/plasma.
- d. O nirmatrelvir é um substrato da CYP3A4, mas quando administrado com ritonavir a depuração metabólica é mínima.
- e. Determinada por análise de ¹⁹F-NMR após 300 mg de suspensão oral potenciado com 100 mg de ritonavir às -12 horas, 0 horas, 12 horas e 24 horas.
- f. Determinada por análise de ¹⁴C após solução oral de 600 mg de ¹⁴C-ritonavir.

Os dados farmacocinéticos de dose única de PAXLOVID em participantes saudáveis são descritos abaixo (Tabela 3).

Tabela 3: Farmacocinética de dose única de nirmatrelvir após administração de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir em participantes saudáveis

Parâmetro FC (unidades)	Nirmatrelvir (N=12)
C _{max} (µg/ml)	2,21 (33)
AUC _{inf} (µg*h/ml)	23,01 (23)
T _{max} (h)	3,00 (1,02-6,00)
T _{1/2} (h)	6,05 ± 1,79

Representa dados de 2 comprimidos de 150 mg de nirmatrelvir. Os valores são apresentados como média geométrica (% de CV geométrica) exceto mediana (intervalo) para T_{max} e média aritmética ± DP para T_{1/2}.

Efeito dos alimentos na absorção oral de nirmatrelvir

A administração de uma refeição com elevado teor de gorduras aumentou modestamente a exposição ao nirmatrelvir (aumento de aproximadamente 15% na C_{max} média e 1,6% na AUC_{última}

média) relativamente às condições de jejum após a administração de uma formulação de suspensão de nirmatrelvir coadministrado com ritonavir em comprimidos.

Populações específicas

A farmacocinética do nirmatrelvir/ritonavir com base na idade e sexo não foi avaliada.

Doentes pediátricos

A farmacocinética do nirmatrelvir/ritonavir em doentes com menos de 18 anos de idade não foi avaliada.

Utilizando um modelo farmacocinético populacional, espera-se que o regime posológico resulte numa exposição plasmática comparável em estado de equilíbrio do nirmatrelvir em doentes com idade igual ou superior a 12 anos e com peso de, pelo menos, 40 kg aos observados em adultos após ajuste para o peso corporal.

Grupos raciais ou étnicos

A exposição sistémica em participantes japoneses foi numericamente mais baixa, mas não clínica e significativamente diferente dos participantes ocidentais.

Doentes com compromisso renal

Um estudo em regime aberto comparou a farmacocinética do nirmatrelvir/ritonavir em indivíduos adultos saudáveis e em indivíduos com compromisso renal ligeiro (TFGe ≥ 60 a < 90 ml/min), moderado (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min) e severo (TFGe < 30 ml/min) após a administração de uma dose oral única de 100 mg de nirmatrelvir potenciado com ritonavir 100 mg administrado às -12, 0, 12 e 24 horas. Em comparação com os controlos saudáveis sem compromisso renal, a C_{max} e AUC do nirmatrelvir em doentes com compromisso renal ligeiro foi 30% e 24% superior, em doentes com compromisso renal moderado foi 38% e 87% superior e em doentes com compromisso renal severo foi 48% e 204% superior, respetivamente (Tabela 4).

Tabela 4: Impacto do compromisso renal na farmacocinética do nirmatrelvir/ritonavir

	Função renal normal (n=8)	Compromisso renal ligeiro (n=8)	Compromisso renal moderado (n=8)	Compromisso renal severo (n=8)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	1,60 (31)	2,08 (29)	2,21 (17)	2,37 (38)
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	14,46 (20)	17,91 (30)	27,11 (27)	44,04 (33)
T_{max} (h)	2,0 (1,0 - 4,0)	2,0 (1,0 - 3,0)	2,50 (1,0 - 6,0)	3,0 (1,0 - 6,1)
$T_{1/2}$ (h)	7,73 \pm 1,82	6,60 \pm 1,53	9,95 \pm 3,42	13,37 \pm 3,32

Os valores são apresentados como média geométrica (% de CV geométrica) exceto mediana (intervalo) para T_{max} e média aritmética \pm DP para $t_{1/2}$.

Doentes com compromisso hepático

Uma dose oral única de 100 mg de nirmatrelvir potenciado com 100 mg de ritonavir às -12 horas, 0 horas, 12 horas e 24 horas em indivíduos com compromisso hepático moderado resultou em exposições semelhantes comparativamente a indivíduos com função hepática normal (Tabela 5).

Tabela 5: Impacto do compromisso hepático na farmacocinética do nirmatrelvir/ritonavir

	Função hepática normal (n=8)	Compromisso hepático moderado (n=8)
C _{max} (µg/ml)	1,89 (20)	1,92 (48)
AUC _{inf} (µg*h/ml)	15,24 (36)	15,06 (43)
T _{max} (h)	2,0 (0,6 - 2,1)	1,5 (1,0 - 2,0)
T _{1/2} (h)	7,21 ± 2,10	5,45 ± 1,57

Os valores são apresentados como média geométrica (% de CV geométrica) exceto mediana (intervalo) para T_{max} e média aritmética ± DP para t_{1/2}.

Nirmatrelvir/ritonavir não foi estudado em doentes com compromisso hepático severo.

Estudos de interação medicamentosa realizados com nirmatrelvir

Os dados *in vitro* indicam que o nirmatrelvir é um substrato para MDR1 (gp-P) e 3A4 humana, mas não um substrato para BCRP humano, MATE1, MATE2K, NTCP, OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, PEPT1, OATPs 1B1, 1B3, 2B1 ou 4C1.

O nirmatrelvir não inibe reversivelmente a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. O nirmatrelvir tem o potencial de inibir a CYP3A4 de forma reversível e dependente do tempo e de inibir a MDR1 (gp-P).

Nirmatrelvir não induz quaisquer CYP em concentrações clinicamente relevantes.

Estudos de interação medicamentosa realizados com ritonavir

Estudos *in vitro* indicam que o ritonavir é principalmente um substrato da CYP3A. Ritonavir parece também ser um substrato da CYP2D6 que contribui para a formação do metabolito M-2 de oxidação do isopropiltiazol.

O ritonavir é um inibidor da CYP3A e, em menor medida, da CYP2D6. Ritonavir parece induzir CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6, bem como outras enzimas, incluindo glucuronosil transferase.

Os efeitos da coadministração de PAXLOVID com itraconazol (inibidor CYP3A) e carbamazepina (indutor CYP3A) na AUC e C_{max} de nirmatrelvir estão resumidos na Tabela 6 (efeito de outros medicamentos no nirmatrelvir).

Tabela 6: Interações medicamentosas: Parâmetros farmacocinéticos do nirmatrelvir na presença dos medicamentos coadministrados

Medicamento coadministrado	Dose (Calendário)		N	Relação de percentagem (em associação com o medicamento coadministrado/isoladamente) dos parâmetros farmacocinéticos de nirmatrelvir (IC de 90%); Sem efeito=100	
	Medicamento coadministrado	Nirmatrelvir/ritonavir		C _{max}	AUC ^a
Carbamazepina ^b	300 mg 2x/dia (16 doses)	300 mg/100 mg 2x/dia (5 doses)	9	56,82 (47,04, 68,62)	44.50 (33,77, 58,65)
Itraconazol	200 mg 1x/dia (8 doses)	300 mg/100 mg 2x/dia (5 doses)	11	118.57 (112,50, 124,97)	138.82 (129,25, 149,11)

Abreviaturas: AUC=área sob a curva; IC=intervalo de confiança; C_{max}= concentrações plasmáticas máximas.

a. Para carbamazepina, AUC=AUC_{inf}, para itraconazol, AUC=AUC_{tau}.

b. Carbamazepina titulada até 300 mg duas vezes por dia no Dia 8 até ao Dia 15 (por exemplo, 100 mg duas vezes por dia no Dia 1 até ao Dia 3 e 200 mg duas vezes por dia no Dia 4 até ao Dia 7).

Os efeitos da coadministração de PAXLOVID com midazolam (substrato da CYP3A4) ou dabigatran (substrato da gp-P) na AUC e C_{max} de midazolam e dabigatran, respetivamente, estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7: Efeito de nirmatrelvir/ritonavir na farmacocinética do medicamento coadministrado

Medicamento coadministrado	Dose (Calendário)		N	Relação de percentagem de teste/referência das médias geométricas (IC de 90%); Sem efeito=100	
	Medicamento coadministrado	Nirmatrelvir/ritonavir		C _{max}	AUC ^a
Midazolam ^b	2 mg (1 dose)	300 mg/100 mg 2x/dia (9 doses)	10	368.33 (318,91, 425,41)	1430.02 (1204,54, 1697,71)
Dabigatran ^b	75 mg (1 dose)	300 mg/100 mg 2x/dia (5 doses) ^b	24	233.06 (172,14, 315,54)	194.47 (155,29, 243,55)

Abreviaturas: AUC=área sob a curva; IC=intervalo de confiança; C_{max}= concentrações plasmáticas máximas.

a. AUC=AUC_{inf} para midazolam e dabigatran.

b. Para midazolam, Teste=nirmatrelvir/ritonavir mais midazolam, Referência=midazolam. O midazolam é um substrato índice da CYP3A4. Para dabigatran, Teste=nirmatrelvir/ritonavir mais dabigatran, Referência=dabigatran. O dabigatran é um substrato índice da gp-P.

12.4 Microbiologia

Atividade antiviral

O nirmatrelvir exibiu atividade antiviral contra a infeção pelo SARS-CoV-2 (isolado USA-WA1/2020) de células epiteliais brônquicas normais diferenciadas (dNHBE) com valores EC₅₀ e EC₉₀ de 62 nM e 181 nM, respetivamente, após 3 dias de exposição ao medicamento.

O nirmatrelvir teve uma atividade antiviral de cultura celular semelhante (valores EC₅₀ ≤3 vezes relativamente a USA-WA1/2020) contra isolados de SARS-CoV-2 pertencentes às variantes Alfa (B.1.1.7), Gama (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) e Ómicron (B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1 e BA.4). A variante Beta (B.1.351) foi a variante menos suscetível testada com suscetibilidade reduzida de aproximadamente 3,7 vezes relativamente ao isolado USA-WA1/2020.

Atividade antiviral contra o SARS-CoV-2 em modelos animais

O nirmatrelvir mostrou atividade antiviral em BALB/c e 129 ratinhos infetados com SARS-CoV-2 adaptado ao ratinho. A administração oral de nirmatrelvir a 300 mg/kg ou 1000 mg/kg duas vezes por dia, iniciada 4 horas após a inoculação ou a 1000 mg/kg duas vezes por dia, iniciada 12 horas após a inoculação, resultou na redução dos títulos virais pulmonares e indicadores melhorados da doença (perda de peso e patologia pulmonar) em comparação com animais tratados com placebo.

Além disso, as atividades antivirais de nirmatrelvir isoladamente (300 mg/kg duas vezes ao dia), ritonavir isoladamente (50 mg/kg duas vezes ao dia) e nirmatrelvir combinado com ritonavir (300 mg/kg+50 mg/kg duas vezes ao dia) foram avaliadas em ratinhos BALB/c infetados com SARS-CoV-2 adaptado ao ratinho. A administração da dose foi iniciada 4 horas pós-inoculação. O ritonavir isoladamente não afetou as titulações virais pulmonares ou a patologia pulmonar. No entanto, a associação de nirmatrelvir e ritonavir resultou na redução das titulações de vírus pulmonares e da patologia pulmonar relativamente ao nirmatrelvir em monoterapia.

Resistência antiviral em cultura celular e ensaios bioquímicos

Foram identificados resíduos da M^{pro} do SARS-CoV-2 potencialmente associados à resistência ao nirmatrelvir utilizando uma variedade de métodos, incluindo seleção de resistência ao SARS-CoV-2, testes de vírus SARS-CoV-2 recombinante com substituições de M^{pro} e ensaios bioquímicos com substituições de aminoácidos da M^{pro} do SARS-CoV-2 recombinante. A Tabela 8 indica as substituições da M^{pro} e combinações de substituições da M^{pro} que foram observadas no SARS-CoV-2 selecionadas por nirmatrelvir em cultura celular. As substituições da M^{pro} individuais são listadas independentemente de terem ocorrido isoladamente ou em combinação com outras substituições da M^{pro}. Tenha em atenção que as substituições M^{pro} S301P e T304I sobrepõem-se às posições P6 e P3 do local de clivagem nsp5/nsp6 localizado no terminal C da M^{pro}. As substituições noutros locais de clivagem da M^{pro} não foram associadas à resistência ao nirmatrelvir em cultura celular. Desconhece-se o significado clínico destas substituições.

Tabela 8: Substituições de aminoácidos da M^{pro} do SARS-CoV-2 selecionadas por nirmatrelvir em cultura celular

Substituição única (valor fold change CE ₅₀)	T21I (1,1-4,6), L50F (1,4-4,2), P108S (ND), T135I (ND), F140L (ND), S144A (2,2-2,5), C160F (ND), E166A (3,3), E166V (25-267), L167F (ND), T169I (ND), H172Y (ND), A173V (0,9-2,3), V186A (ND), R188G (ND), A191V (ND), A193P (ND), P252L (5,9), S301P (ND) e T304I (2,1-5,5).
≥2 substituições (valor fold change EC ₅₀)	T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+A173V (3,1), T21I+T304I (3,0-7,9), L50F+E166V (34-163), L50F+T304I (5,9), T135I+T304I (3,8), F140L+A173V (10,1), H172Y+P252L (ND), A173V+T304I (20,2), T21I+L50F+A193P+S301P (28,8), T21I+S144A+T304I (27,8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28,5), T21I+A173V+T304I (15) e L50F+F140L+L167F+T304I (54,7).

Abreviatura: SD=sem dados.

Num ensaio bioquímico que utiliza M^{pro} do SARS-CoV-2 recombinante contendo substituições de aminoácidos, as seguintes substituições da M^{pro} do SARS-CoV-2 levaram a uma atividade reduzida ≥ 3 vezes (fold-change baseada em valores K_i) de nirmatrelvir: G15S (4,4), Y54A (24,0), T135I (3,2), F140A (39,0), F140L (50,4), S144A (92,0), S144E (470), S144T (160), H164N (6,4), E166A (33,0), E166G (16,0), H172Y (230), A173V (26,0), V186G (13,0), Q189K (650), Q192L (28,0), Q192P (33,0) e D248E (3,7). Desconhece-se o significado clínico destas substituições.

Resistência antiviral em ensaios clínicos

Entre os indivíduos no ensaio clínico EPIC-HR com dados de análise de sequência disponíveis na situação basal e uma amostra pós-dose (n=361 tratados com nirmatrelvir/ritonavir, n=402 tratados com placebo), as seguintes alterações de aminoácidos no local de clivagem da M^{pro} do SARS-CoV-2 ou da M^{pro} foram detetadas como substituições emergentes do tratamento que foram mais frequentes em participantes tratados com nirmatrelvir/ritonavir em comparação com participantes tratados com placebo (n=número de participantes tratados com nirmatrelvir/ritonavir com substituição emergente); substituições de M^{pro}: A7S/T/V (n=3), L30F (n=3), M82I/R (n=3), G109E/R/V (n=3), P132L/S (n=4), C145F/R/Y (n=3), D153H/Y (n=3), E166V (n=3), T196A/K/M/R (n=4), W207L/S/del (n=5), A260D/T/V (n=8), D263E (n=3), A266P/V (n=3) e V297A/F/del (n=3); substituições nos locais de clivagem da M^{pro} ORF1ab: Q5324H/R (n=3), A5328P/S (n=6) e T6449I/P (n=3). Num participante com uma substituição L50F da M^{pro} na situação basal, a substituição E166V da M^{pro} ocorreu com L50F no Dia 5 (incluída nas contagens acima). As substituições E166V e L50F+E166V da M^{pro} foram associadas à resistência ao nirmatrelvir em cultura celular (Tabela 8). Nenhuma destas substituições na M^{pro} ou nos locais de clivagem ocorreu em participantes tratados com nirmatrelvir/ritonavir que também tiveram hospitalização. Assim, desconhece-se o significado clínico destas substituições.

Rebound de ARN viral

Foram observados aumentos pós-tratamento nos níveis de disseminação de ARN do SARS-CoV-2 (ou seja, rebound do ARN viral) em amostras nasofaríngeas no Dia 10 e/ou Dia 14 num subconjunto de recetores de PAXLOVID e placebo em EPIC-HR, independentemente dos sintomas da COVID-19. A frequência de deteção de rebound do ARN viral pós-tratamento variou de acordo com os parâmetros de análise, mas foi geralmente semelhante entre os recetores de PAXLOVID e placebo, independentemente da definição de rebound utilizada. Uma percentagem semelhante ou menor de recetores de placebo em comparação com os recetores de PAXLOVID teve resultados de ARN viral nasofaríngeo < limite inferior de quantificação (lower limit of quantification, LLOQ) em todos os pontos temporais do estudo, tanto nos períodos de tratamento como pós-tratamento.

O rebound do ARN viral pós-tratamento não foi associado ao resultado clínico primário de hospitalização relacionada com a COVID-19 ou morte por qualquer causa até ao Dia 28 após o curso único de 5 dias de tratamento com PAXLOVID. O rebound do ARN viral pós-tratamento também não foi associado à resistência ao medicamento, medido por sequenciação com M^{pro}. Desconhece-se a relevância clínica dos aumentos pós-tratamento no ARN viral após o tratamento com PAXLOVID ou placebo.

Resistência cruzada

Não se espera resistência cruzada entre os anticorpos monoclonais de nirmatrelvir e anti-SARS-CoV-2, molnupiravir ou remdesivir com base nos seus diferentes mecanismos de ação.

13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

13.1 Carcinogénese, mutagénese, compromisso da fertilidade

Nirmatrelvir

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com nirmatrelvir.

O nirmatrelvir foi negativo para a atividade mutagénica ou clastogénica numa série de ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo o ensaio de Ames de mutação bacteriana reversa utilizando *S. typhimurium* e *E. coli*, o ensaio de micronúcleos *in vitro* utilizando células TK6 de linfoblastoide humanas e os ensaios de micronúcleos de rato *in vivo*.

Num estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce, o nirmatrelvir foi administrado por via oral a ratos machos e fêmeas em doses de 60, 200 ou 1000 mg/kg/dia uma vez por dia, com início 14 dias antes do acasalamento, durante a fase de acasalamento, e continuou até ao GD 6 para fêmeas e até um total de 32 doses para machos. Não houve efeitos na fertilidade, desempenho reprodutivo ou desenvolvimento embrionário precoce em doses até 1000 mg/kg/dia, resultando em exposição sistémica (AUC₂₄) aproximadamente 4 vezes mais elevada do que a exposição à dose autorizada de PAXLOVID em humanos.

Ritonavir

Foram realizados estudos de carcinogenicidade com ritonavir em ratinhos e ratos. Em ratinhos macho, a níveis de 50, 100 ou 200 mg/kg/dia, houve um aumento dependente da dose na incidência de adenomas e adenomas combinados e carcinomas no fígado. Com base nas medições da AUC, a exposição na dose elevada foi aproximadamente 2 vezes mais elevada (em machos) do que a exposição em humanos na dose autorizada de PAXLOVID em humanos. Não se observaram efeitos carcinogénicos nas fêmeas nas doses testadas. A exposição na dose elevada foi aproximadamente 4 vezes superior (em mulheres) à exposição em humanos na dose autorizada de PAXLOVID em humanos. Em ratos com doses de 7, 15 ou 30 mg/kg/dia, não houve efeitos carcinogénicos. Neste estudo, a exposição na dose elevada foi de aproximadamente 36% a exposição em humanos na dose autorizada de PAXLOVID em humanos.

O ritonavir foi considerado negativo para a atividade mutagénica ou clastogénica numa série de ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo o ensaio de Ames de mutação bacteriana reversa utilizando *S. typhimurium* e *E. coli*, o ensaio de linfoma de ratinho, o ensaio de micronúcleo de ratinho e ensaios de aberração cromossómica em linfócitos humanos.

Ritonavir não produziu efeitos na fertilidade em ratos com exposições ao medicamento aproximadamente 2 (machos) e 4 (fêmeas) vezes mais elevadas do que a exposição em humanos na dose autorizada de PAXLOVID em humanos.

13.2 Toxicologia e/ou farmacologia animal

Os estudos com nirmatrelvir incluíram estudos de toxicidade de dose repetida em ratos (14 dias) e macacos (15 dias). A administração oral diária repetida em ratos até 1000 mg/kg/dia resultou em efeitos hematológicos, hepáticos e tiroideus não adversos. Todos os achados de hematologia e coagulação (ou seja, aumentos de PT e APTT) não apresentaram correlações clínicas ou microscópicas e todos os resultados recuperaram completamente no final do período de recuperação de 2 semanas. Os resultados hepáticos (ou seja, hipertrofia dos hepatócitos periportais mínima a

ligeira e vacuolização) e da glândula tiroide (ou seja, hipertrofia das células foliculares da tiroide) foram consistentes com efeitos adaptativos secundários relacionados com o aumento da depuração da hormona tiroideia induzido por enzimas microssómicas no fígado, um mecanismo no qual se sabe que os ratos são particularmente sensíveis em relação aos seres humanos. Todos os resultados observados no fígado e na tiroide foram de baixa intensidade e ocorreram na ausência de alterações correlacionadas nos parâmetros de patologia clínica, e todos estes resultados recuperaram totalmente. Não foram observados efeitos adversos em doses de até 1000 mg/kg/dia, resultando em exposição sistémica aproximadamente 4 vezes mais elevada do que as exposições na dose autorizada de PAXLOVID em humanos. Os resultados relacionados com o nirmatrelvir após administração oral repetida em macacos durante 15 dias foram limitados à emese e ao aumento do fibrinogénio. O aumento do fibrinogénio pode ser atribuído a um estado inflamatório, mas não tinha uma correlação microscópica. Na dose elevada de 600 mg/kg/dia, a exposição sistémica em macacos foi cerca de 18 vezes superior à exposição na dose autorizada de PAXLOVID em humanos.

14 ESTUDOS CLÍNICOS

14.1 Eficácia em participantes com elevado risco de progressão para doença COVID-19 severa

Os dados que suportam esta AUE baseiam-se na análise de EPIC-HR (NCT04960202), um estudo de Fase 2/3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo em participantes adultos sintomáticos não hospitalizados com um diagnóstico laboratorial confirmado de infeção por SARS-CoV-2. Os participantes elegíveis tinham 18 anos ou mais, com pelo menos 1 dos seguintes fatores de risco para progressão para doença severa: diabetes, excesso de peso (IMC >25), doença pulmonar crónica (incluindo asma), doença renal crónica, fumador atual, doença imunossupressora ou tratamento imunossupressor, doença cardiovascular, hipertensão, anemia falciforme, distúrbios do desenvolvimento neurológico, cancro ativo, dependência tecnológica clinicamente relacionada ou tinham 60 anos de idade ou mais, independentemente das comorbidades. Foram incluídos no estudo participantes com um início de sintomas de COVID-19 ≤ 5 dias. Os participantes foram aleatorizados (1:1) para receber PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) ou placebo por via oral a cada 12 horas durante 5 dias. O estudo excluiu indivíduos com um historial prévio de infeção por COVID-19 ou vacinação. O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a proporção de participantes com COVID-19 relacionados com hospitalização ou morte por qualquer causa até ao Dia 28. A análise foi realizada no conjunto de análise de intenção de tratar modificada (mITT, modified intent-to-treat) (todos os participantes tratados com início de sintomas ≤ 3 dias que na situação basal não receberam nem era esperado que recebessem tratamento com mAb terapêutico para a COVID-19), o conjunto de análise mITT1 (todos os participantes tratados com início de sintomas ≤ 5 dias que na situação basal não receberam nem era esperado que recebessem tratamento com mAb terapêutico para a COVID-19) e conjunto de análise mITT2 (todos os participantes tratados com início de sintomas ≤ 5 dias).

Um total de 2246 participantes foram aleatorizados para receber PAXLOVID ou placebo. Na situação basal, a idade média era de 46 anos; 51% eram do sexo masculino; 72% eram caucasianos, 5% eram negros e 14% eram asiáticos; 45% eram hispânicos ou latinos; 66% dos participantes tiveram início de sintomas ≤ 3 dias desde o início do tratamento do estudo; 47% dos participantes foram serológicos negativos na situação basal; a média (DP) da disseminação de ARN viral na situação basal em amostras nasofaríngeas foi de 4,63 \log_{10} cópias/ml (2,87); 26% dos participantes tiveram uma disseminação de ARN viral na situação basal $> 7 \log_{10}$ (cópias/ml); 6% dos participantes receberam ou esperavam receber tratamento de anticorpos monoclonais terapêuticos para a COVID-19 no momento da aleatorização e foram excluídos das análises mITT e mITT1.

As características demográficas e da doença na situação basal foram equilibradas entre os braços de PAXLOVID e placebo.

A Tabela 9 fornece os resultados do parâmetro primário de avaliação na população em análise mITT1. Para o parâmetro primário de avaliação, a redução do risco relativo na população em análise mITT1 para o PAXLOVID em comparação com o placebo foi de 88% (IC de 95%: 75%, 94%).

Tabela 9: Resultados de eficácia em adultos não hospitalizados com dose de COVID-19 no prazo de 5 dias após o início dos sintomas que não receberam tratamento com anticorpos monoclonais COVID-19 na situação basal (conjunto de análise mITT1)

	PAXLOVID (N=1039)	Placebo (N=1046)
Hospitalização relacionada com a COVID-19 ou morte por qualquer causa até ao Dia 28		
n (%)	8 (0,8%)	66 (6,3%)
Redução em relação ao placebo ^a [IC de 95%], %	-5,62 (-7,21, -4,03)	
Mortalidade por todas as causas até ao Dia 28, %	0	12 (1,1%)

Abreviaturas: IC=intervalo de confiança.

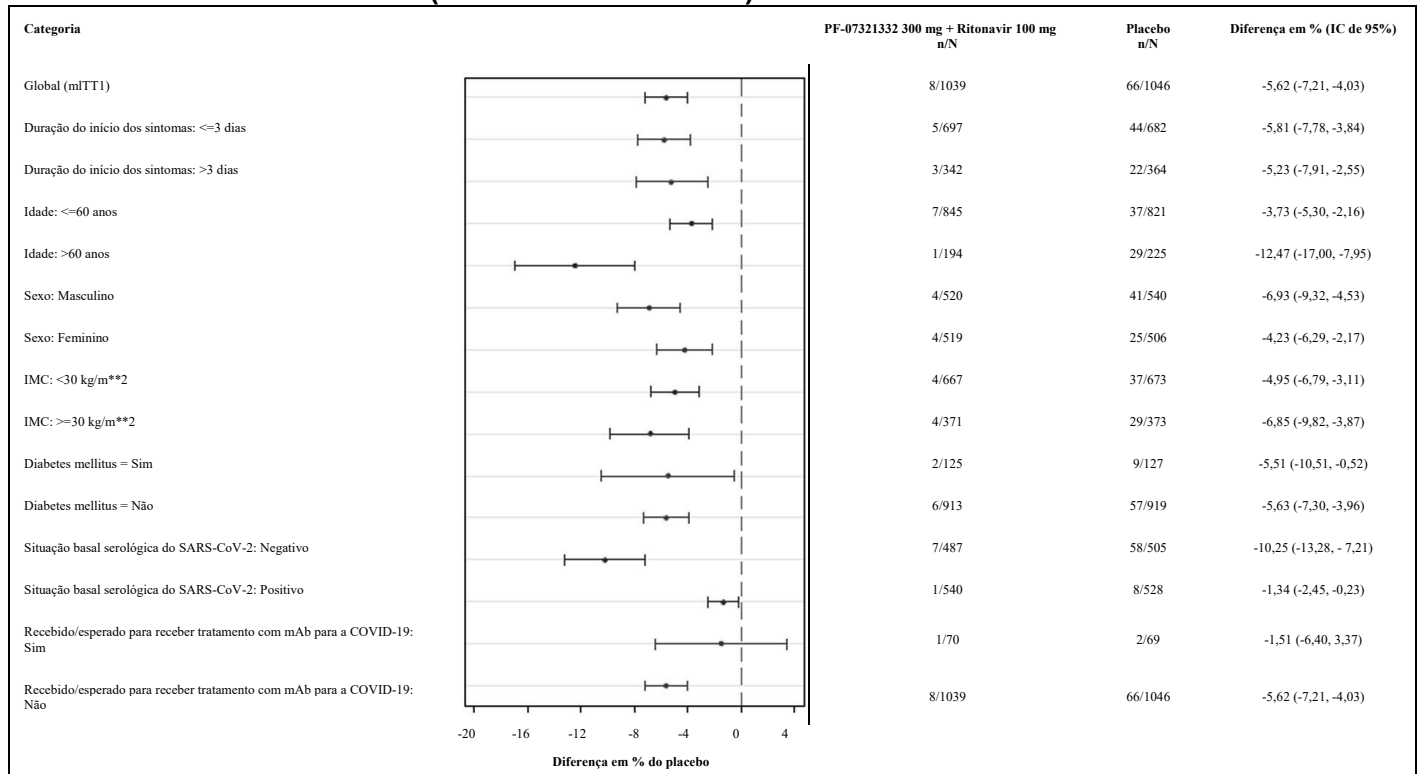
A determinação da eficácia primária baseou-se numa análise interina planeada de 780 indivíduos na população mITT. A redução de risco estimada foi de -6,3% com um IC de 95% (-9,0%, -3,6%) e um valor de p bilateral <0,0001.

a. A proporção cumulativa estimada de participantes hospitalizados ou morte ao Dia 28 foi calculada para cada braço de tratamento utilizando o método de Kaplan-Meier, onde os participantes sem hospitalização e estado de morte até ao Dia 28 foram censurados no momento da descontinuação do estudo.

Foram observados resultados consistentes nas populações em análise mITT e mITT2. Foram incluídos na população de análise mITT um total de 1379 indivíduos. As taxas de acontecimentos foram de 5/697 (0,72%) no braço do PAXLOVID e 44/682 (6,45%) no braço do placebo. A variante do SARS-CoV-2 primária em ambos os braços de tratamento foi Delta (98%), incluindo clades 21J, 21A e 21I.

Tendências semelhantes foram observadas em subgrupos de participantes (*ver Figura 1*). Estas análises de subgrupo são consideradas exploratórias.

Figura 1: Administração de dose em adultos com COVID-19 até 5 dias após o início de sintomas com hospitalização relacionada com a COVID-19 ou morte por qualquer causa até ao dia 28 (Protocolo C4671005)



N = número de participantes na categoria do conjunto de análise.

Todas as categorias são baseadas na população mITT1, exceto o tratamento de mAb para a COVID-19, que é baseado na população mITT2.

A seropositividade foi definida se os resultados fossem positivos no ensaio Elecsys anti-SARS-CoV-2 S ou no ensaio Elecsys anti-SARS-CoV-2 (N).

É apresentada a diferença das proporções nos 2 braços de tratamento e o seu intervalo de confiança de 95% com base na aproximação normal dos dados.

Relativamente ao placebo, o tratamento com PAXLOVID foi associado a um declínio de aproximadamente 0,9 log₁₀ cópias/ml superior nos níveis de ARN viral nas amostras nasofaríngeas até ao Dia 5, com resultados semelhantes observados nas populações de análise mITT, mITT1 e mITT2.

16 FORMA DE FORNECIMENTO/CONSERVAÇÃO E MANUSEAMENTO

Forma de fornecimento

PAXLOVID é o nirmatrelvir em comprimidos embalados em conjunto com ritonavir em comprimidos. É fornecido em duas embalagens de doses diferentes.

Os comprimidos de nirmatrelvir e comprimidos de ritonavir são fornecidos em bolsas blister separadas no mesmo blister resistente à abertura por crianças.

Embalagem de dose	Conteúdo	NDC	Descrição
300 mg nirmatrelvir; 100 mg ritonavir	Cada embalagem contém: 30 comprimidos divididos em 5 blisters de dose diária	0069-1085-30	<p>Nirmatrelvir comprimidos: comprimidos revestidos por película, ovais, de libertação imediata, cor-de-rosa, com a gravação “PFE” num dos lados e “3CL” no outro lado.</p> <p>Ritonavir comprimidos: comprimidos de cor branca de forma oval, revestidos por película, com o logótipo “a” gravado e o código NK.</p>
		Ou	
		0069-0345-30	<p>Nirmatrelvir comprimidos: comprimidos revestidos por película, ovais, de libertação imediata, cor-de-rosa, com a gravação “PFE” num dos lados e “3CL” no outro lado.</p> <p>Ritonavir comprimidos: comprimidos revestidos por película, em forma de cápsula, brancos a esbranquiçados, com a gravação “H” num lado e “R9” no outro lado.</p>
		Cada blister ^a contém: 4 comprimidos de nirmatrelvir (150 mg cada) e 2 comprimidos de ritonavir (100 mg cada)	0069-1085-06
Ou			
0069-0345-06	<p>Nirmatrelvir comprimidos: comprimidos revestidos por película, ovais, de libertação imediata, cor-de-rosa, com a gravação “PFE” num dos lados e “3CL” no outro lado.</p> <p>Ritonavir comprimidos: comprimidos revestidos por película, em forma de cápsula, brancos a esbranquiçados, com a gravação “H” num lado e “R9” no outro lado.</p>		

150 mg nirmatrelvir; 100 mg ritonavir	Cada embalagem contém: 20 comprimidos divididos em 5 blisters de dose diária	0069-1101-20	Nirmatrelvir comprimidos: comprimidos revestidos por película, ovais, de libertação imediata, cor-de-rosa, com a gravação “PFE” num dos lados e “3CL” no outro lado. Ritonavir comprimidos: comprimidos de cor branca de forma oval, revestidos por película, com o logótipo “a” gravado e o código NK.
	Cada blister^a contém: 2 comprimidos de nirmatrelvir (150 mg cada) e 2 comprimidos de ritonavir (100 mg cada)	0069-1101-04	Nirmatrelvir comprimidos: comprimidos revestidos por película, ovais, de libertação imediata, cor-de-rosa, com a gravação “PFE” num dos lados e “3CL” no outro lado. Ritonavir comprimidos: comprimidos de cor branca de forma oval, revestidos por película, com o logótipo “a” gravado e o código NK.

a. Indica que comprimidos têm de ser tomados de manhã e à noite.

Conservação e manuseamento

Conservar à temperatura ambiente controlada pela USP 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F); variações permitidas entre 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F).

17 INFORMAÇÃO DE ACONSELHAMENTO AO DOENTE

Enquanto prestador de cuidados de saúde, tem de comunicar ao doente e/ou prestador de cuidados as informações consistentes com a “FICHA INFORMATIVA PARA DOENTES, PAIS E PRESTADORES DE CUIDADOS” e fornecer-lhes uma cópia desta Ficha Informativa antes da administração de PAXLOVID.

Reações de hipersensibilidade

Informe os doentes de que foram notificadas anafilaxia e outras reações de hipersensibilidade, mesmo após uma dose única de PAXLOVID. Aconselhe-os a descontinuar o medicamento e a informar o prestador de cuidados de saúde ao primeiro sinal de erupção cutânea, urticária ou outras reações cutâneas, dificuldade em engolir ou respirar, qualquer inchaço que sugira angioedema (por exemplo, inchaço dos lábios, língua, rosto, aperto da garganta, rouquidão) ou outros sintomas de uma reação alérgica [ver *Advertências e precauções (5.2)*].

Modificação posológica em doentes com compromisso renal moderado

Para assegurar uma administração de dose adequada em doentes com compromisso renal moderado, instrua estes doentes de que irão tomar um comprimido de 150 mg de nirmatrelvir com um comprimido de 100 mg de ritonavir em conjunto, duas vezes por dia durante 5 dias.

Caso a embalagem de dose de PAXLOVID 150 mg;100 mg não esteja disponível: o farmacêutico deverá consultar as instruções fornecidas intituladas “INFORMAÇÃO IMPORTANTE PARA DISPENSA DE AUE DE PAXLOVID™ PARA DOENTES COM COMPROMISSO RENAL MODERADO” para dispensar PAXLOVID a doentes com insuficiência renal moderada [ver *Posologia*

e administração (2.2)] e os doentes devem ser informados de que o seu blister diário foi alterado para garantir que recebem a dose correta.

Interações medicamentosas

Informe os doentes de que o PAXLOVID pode interagir com alguns medicamentos e é contraindicado para uso com alguns medicamentos; assim, os doentes devem ser aconselhados a comunicar ao seu prestador de cuidados de saúde o uso de qualquer medicação sujeita a receita médica ou produtos à base de plantas [ver *Posologia e administração (2.4)*, *Contraindicações (4)*, *Advertências e precauções (5.1)* e *Interações medicamentosas (7)*].

Instruções de administração

Informe os doentes de que devem tomar PAXLOVID com ou sem alimentos, conforme as instruções. Aconselhe os doentes a engolir todos os comprimidos de PAXLOVID inteiros e a não mastigar, partir ou esmagar os comprimidos. Alerta o doente da importância de concluir o curso completo de tratamento de 5 dias e de continuar o isolamento de acordo com as recomendações de saúde pública para maximizar a depuração viral e minimizar a transmissão de SARS-CoV-2. Se o doente se esquecer de uma dose de PAXLOVID nas 8 horas seguintes à hora habitual da toma, o doente deve tomá-la o mais rapidamente possível e retomar o esquema posológico normal. Se o doente se esquecer de uma dose por mais de 8 horas, o doente não deve tomar a dose em falta e, em vez disso, deve tomar a dose seguinte na hora programada regularmente. O doente não deve duplicar a dose para compensar uma dose esquecida [ver *Posologia e administração (2.1)*].

18 INFORMAÇÕES DO FABRICANTE

Para perguntas gerais, visite o site ou ligue para o número de telefone fornecido abaixo.

Site	Número de telefone
www.COVID19oralRx.com [código qr]	1-877-219-7225 (1-877-C19-PACK)

Para informação médica sobre o PAXLOVID, visite www.pfizermedinfo.com ou ligue para 1-800-438-1985.



Distribuído por

Pfizer Labs

Division of Pfizer Inc.

New York, NY 10017,

EUA

LAB-1492-11.0

Revisto: 26 de setembro de 2022