Paxlovid®

nirmatrelvir e ritonavir

Pfizer Brasil Ltda.

comprimidos revestidos

150 mg / 100 mg

Paxlovid®
nirmatrelvir e ritonavir

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Paxlovid®
Nome genérico: nirmatrelvir e ritonavir

APRESENTAÇÃO

Paxlovid® comprimidos revestidos em embalagens contendo 5 blisters diários. Cada blister diário contém 4 comprimidos revestidos de nirmatrelvir e 2 comprimidos revestidos de ritonavir, totalizando 30 comprimidos revestidos por cartucho.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

nirmatrelvir: Cada comprimido revestido contém 150 mg de nirmatrelvir.
Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearilfumarato de sódio, hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), macrogol (E1521) e óxido de ferro vermelho (E172).
Excipientes com efeito conhecido: Cada comprimido revestido de nirmatrelvir 150 mg contém 176 mg de lactose.

ritonavir: Cada comprimido revestido contém 100 mg de ritonavir.
Excipientes: copovidona, laurato de sorbitana, sílica coloidal anidra (E551), hidrogenofosfato de cálcio anidro, estearilfumarato de sódio, hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), macrogol (E1521), hidroxipropilcelulose (E463), talco (E553b), sílica coloidal anidra (E551) e polissorbato 80 (E433).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Paxlovid® é indicado para o tratamento de doença do coronavírus 2019 (COVID-19) leve a moderada em pacientes adultos com resultados positivos do teste viral direto para síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e que têm alto risco de progressão para COVID-19 grave, incluindo hospitalização ou óbito.

Limitações de Uso:
- Paxlovid® não está autorizado para início de tratamento em pacientes que requerem hospitalização devido a COVID-19 grave ou crítico.
- Paxlovid® não está autorizado para profilaxia pré-exposição ou pós-exposição para prevenção de COVID-19.
- Paxlovid® não está autorizado para uso por mais de 5 dias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

Eficácia em participantes em alto risco de progressão para doença COVID-19 grave (EPIC-HR)
A eficácia do Paxlovid® é baseada na análise final do EPIC-HR, um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em participantes adultos sintomáticos não hospitalizados com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 confirmado por laboratório. Os participantes elegíveis tinham 18 anos de idade ou mais e pelo menos 1 dos fatores de risco a seguir para progressão para doença grave: diabetes, sobrepeso (IMC >25), doença pulmonar crônica (incluindo asma), doença renal crônica, fumante atualmente, doença imunossupressora ou tratamento imunossupressor, doença cardiovascular, hipertensão, doença falciforme, transtornos do neurodesenvolvimento, câncer ativo, dependência tecnológica relacionada ao tratamento médico ou 60 anos de idade ou mais, independentemente de comorbidades. Participantes com início dos sintomas de COVID-19 ≤5 dias foram incluídos no estudo.

Os participantes foram randomizados (1:1) para receber Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) ou placebo por via oral a cada 12 horas por 5 dias. O estudo excluiu indivíduos com histórico de infecção prévia por COVID-19 ou vacinação. O desfecho de eficácia primário foi a proporção de participantes com hospitalização relacionada à COVID-19 ou óbito por qualquer causa até o Dia 28. O tempo para o alívio sustentado e a resolução sustentada de todos os sintomas alvo até o Dia 28 foram os principais objetivos secundários de eficácia. Estas análises foram feitas no conjunto de análise de intenção de tratar modificada (mITT) [todos os participantes tratados com início dos sintomas ≤3 dias que, na avaliação inicial, não receberam ou não era esperado que recebessem tratamento terapêutico com anticorpo monoclonal (mAb) para COVID-19], o conjunto de análise mITT1 (todos os participantes tratados com início dos sintomas ≤5 dias que, na avaliação inicial, não receberam ou não era esperado que recebessem tratamento terapêutico com mAb para a COVID-19) e o conjunto de análise mITT2 (todos os participantes com início dos sintomas ≤5 dias).

Um total de 2.113 participantes foi randomizado para receber Paxlovid® ou placebo. Na avaliação inicial, a idade média era de 45 anos; 51% eram mulheres; 71% eram brancos, 4% eram negros ou afro-americanos e 15% eram asiáticos; 41% eram hispânicos ou latinos; 67% dos participantes tiveram início dos sintomas ≤3 dias antes do início do tratamento do estudo; 49% dos participantes eram sorologicamente negativos na avaliação inicial. A carga viral média (DP) na avaliação inicial era de 4,71 $\log_{10}$ cópias/mL (2,89); 27% dos participantes tinham uma carga viral na avaliação inicial ≥7 $\log_{10}$ cópias/mL; 6% dos participantes receberam ou era esperado que recebessem tratamento terapêutico com mAb para COVID-19 no momento da randomização e foram excluídos das análises mITT e mITT1.

As características demográficas e da doença na avaliação inicial foram equilibradas entre os grupos de Paxlovid® e placebo.

A Tabela 1 fornece resultados do desfecho primário na população de análise de mITT1 demonstrando superioridade de Paxlovid® em comparação ao placebo para hospitalização ou morte relacionada à COVID-19 por qualquer causa até o Dia 28. Para o desfecho primário, a redução de risco relativa na população de análise mITT1 para o Paxlovid® comparada ao placebo foi de 86% [Intervalo de Confiança (IC) de 95%: 72%, 93%].

Tabela 1. Resultados de eficácia em adultos não hospitalizados com COVID-19 que foram medicados dentro de 5 dias do início dos sintomas e que não receberam tratamento com mAb para COVID-19 na avaliação inicial (conjunto de análise mITT1)

	Paxlovid® (N = 977)	**Placebo** (N = 989)
Hospitalização relacionada a COVID-19 ou óbito por qualquer causa até o Dia 28		
n (%)	9 (0,9%)	64 (6,5%)
Redução com relação ao placebo[a] (IC de 95%), %	-5,64 (-7,31; -3,97)	
Valor p	<0,0001	
Mortalidade por todas as causas até a Semana 24, %	0	15 (1,5%)

Abreviações: IC = intervalo de confiança; COVID-19 = doença do coronavírus 2019; mAb = anticorpo monoclonal; mITT1 = intenção de tratar modificada 1 (todos os participantes designados aleatoriamente à intervenção do estudo, que tomaram pelo menos 1 dose de intervenção do estudo, com pelo menos 1 visita após a avaliação inicial até o Dia 28, que, na avaliação inicial, não receberam ou não era esperado que recebessem tratamento terapêutico com mAb para a COVID-19 e foram tratados ≤5 dias após o início dos sintomas de COVID-19).

A determinação da eficácia primária foi baseada em uma análise interina planejada de 754 participantes na população mITT. A redução de risco estimada foi de -6,5%, com um IC de 95% de (-9,3%; -3,7%) e valor p bilateral <0,0001.

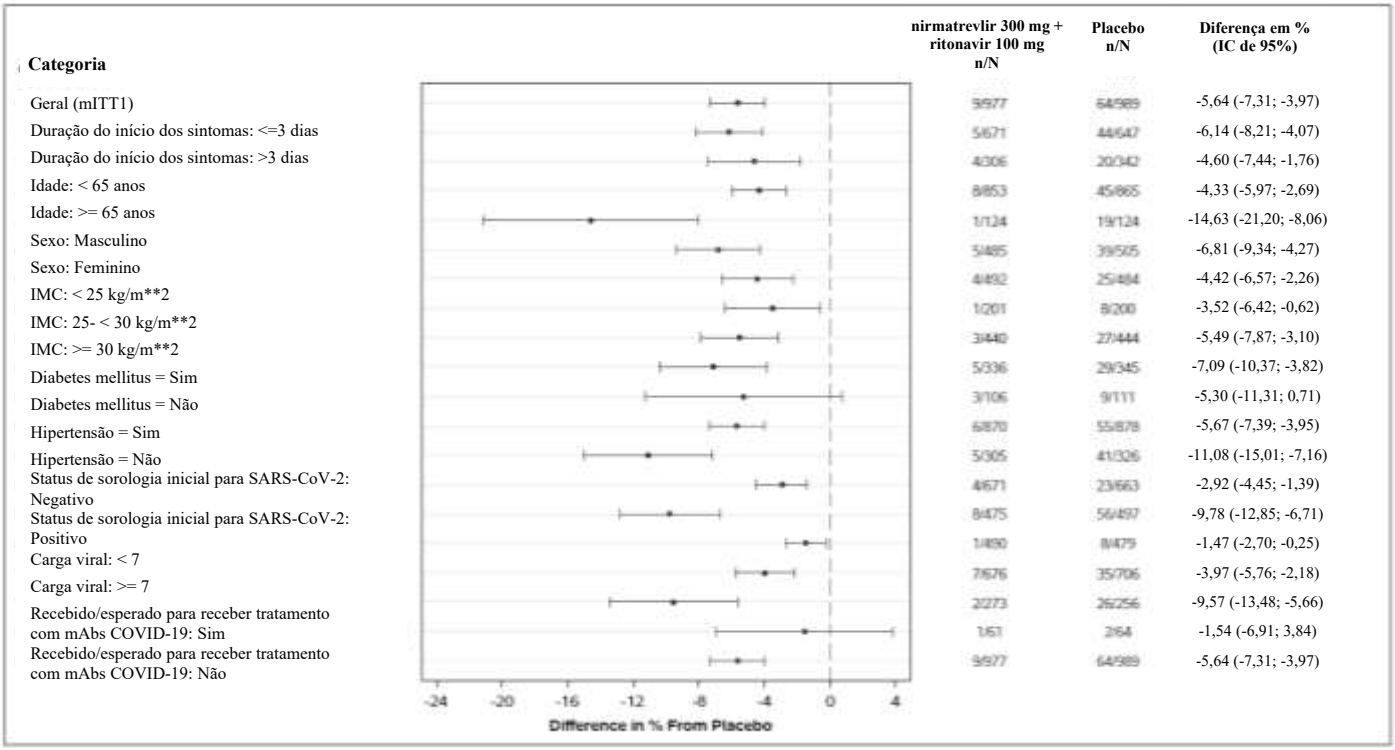
[a.] A proporção cumulativa estimada de participantes hospitalizados ou óbito até o Dia 28 foi calculada para cada grupo de tratamento usando o método de Kaplan-Meier, em que os participantes sem status de hospitalização e óbito até o Dia 28 foram verificados no momento da descontinuação do estudo.

Até a Semana 24, nenhum óbito foi relatado no grupo de Paxlovid® em comparação a 15 óbitos no grupo de placebo. As proporções de participantes que descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso foram de 2,0% no grupo do Paxlovid® e de 4,3% no grupo de placebo.

Resultados consistentes foram observados nas populações de análise mITT e mITT2. Um total de 1.318 participantes foram incluídos na população de análise mITT. As taxas de evento foram de 5/671 (0,75%) no grupo do Paxlovid® e de 44/647 (6,80%) no grupo de placebo.

Tendências similares foram observadas em subgrupos de participantes (vide Figura 1).

Figura 1: Adultos com COVID-19 medicados dentro de 5 dias do início dos sintomas com hospitalização relacionada a COVID-19 ou óbito por qualquer causa até o Dia 28



Abreviações: IMC = índice de massa corporal, COVID-19 = doença do coronavírus 2019; mAb = anticorpo monoclonal; mITT1 = intenção de tratar modificada 1 (todos os participantes designados aleatoriamente a intervenção do estudo, que tomaram pelo menos 1 dose de intervenção do estudo, com pelo menos 1 visita após a avaliação inicial até o Dia 28, que, na avaliação inicial, não receberam ou não era esperado que recebessem tratamento terapêutico com mAb para a COVID-19 e foram tratados ≤5 dias após o início dos sintomas de COVID-19); N = número de participantes na categoria do conjunto de análise; SARS-COV-2 = síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2.
Todas as categorias são baseadas na população mITT1, exceto por tratamento com mAb para COVID-19, que é baseada na população mITT2.
A soropositividade foi definida se os resultados eram positivos em ensaio Elecsys anti SARS-CoV-2 S ou Elecsys SARS-CoV-2 (N).
A diferença das proporções nos 2 grupos de tratamento e seu intervalo de confiança de 95% com base em uma aproximação normal dos dados são apresentados.

Os participantes realizaram autoavaliações diárias de sintomas associados à COVID-19 de tosse, falta de ar ou dificuldade para respirar, sensação de febre, calafrios ou tremores, dores musculares ou no corpo, diarreia, náuseas, vômitos, dor de cabeça, dor de garganta, nariz entupido ou escorrendo. A severidade de cada sintoma foi classificada como ausente, leve, moderada ou grave. O alívio sustentado dos sintomas foi definido como o primeiro de 4 dias consecutivos em que todos os sintomas acima pontuados como moderados ou graves na entrada do estudo foram pontuados como leves ou ausentes, e todos os sintomas acima pontuados como leves ou ausentes na entrada do estudo foram pontuados como ausentes. A resolução sustentada dos sintomas foi definida como o momento em que todos os sintomas acima foram pontuados como ausentes por 4 dias consecutivos. A Tabela 2 apresenta os resultados referentes ao tempo para alívio sustentado dos sintomas e resolução sustentada dos sintomas na população mITT1. O grupo Paxlovid® demonstrou superioridade em relação ao grupo placebo em ambas as análises.

Tabela 2. Análise do tempo para alívio sustentado dos sintomas e resolução sustentada dos sintomas ao longo de 28 Dias (conjunto de análise mITT1): EPIC-HR

	Paxlovid® (N=970)	**Placebo (N=986)**
Tempo para alívio sustentado dos sintomas (dias)[a]		
Mediana	13	15
TR *vs* placebo (IC de 95%)[b]	1,266 (1,134; 1,412)	
Valor p	<0,0001	
Tempo para resolução sustentada dos sintomas (dias)[a]		
Mediana	16	19
TR *vs* placebo (IC de 95%)[b]	1,200 (1,068; 1,348)	
Valor p	0,0022	

Abreviações: IC = intervalo de confiança; HR = razão de risco; COVID-19 = doença do coronavírus 2019; mAb = anticorpo monoclonal; mITT1 = intenção de tratar modificada 1 (todos os participantes designados aleatoriamente à intervenção do estudo, que tomaram pelo menos 1 dose de intervenção do estudo, com pelo menos 1 visita após a avaliação inicial até o Dia 28, que, na avaliação inicial, não receberam ou não era esperado que recebessem tratamento terapêutico com mAb para a COVID-19 e foram tratados ≤5 dias após o início dos sintomas de COVID-19); SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

a. Os participantes que foram hospitalizados para o tratamento de COVID-19 ou morreram durante o período de 28 dias foram considerados como não alcançando alívio sustentado dos sintomas ou resolução.
b. A avaliação foi feita em um modelo de risco proporcional de Cox com efeitos de tratamento e região geográfica como variáveis independentes e duração do início dos sintomas (≤3, >3 dias), status sorológico SARS-CoV-2 na avaliação inicial e carga viral na avaliação inicial (<4, ≥4 $\log_{10}$ cópias/mL) como covariáveis.

A proporção de participantes com qualquer sintoma COVID-19 severo associado foi de 22% no grupo Paxlovid® e 19% no grupo placebo na avaliação inicial (Dia 1), 17% e 18%, respectivamente, durante o tratamento (do Dia 2 ao Dia 6) e 8% e 11%, respectivamente, após o tratamento (do Dia 7 ao Dia 28).

Eficácia em participantes vacinados com pelo menos 1 fator de risco para progressão para doença COVID-19 grave (EPIC-SR)

O EPIC-SR foi um estudo de Fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em participantes adultos sintomáticos não hospitalizados com um diagnóstico confirmado em laboratório de infecção por SARS-CoV-2. Os participantes elegíveis tinham 18 anos de idade ou mais com início dos sintomas de COVID-19 ≤5 dias que estavam em risco padrão para progressão para doença grave. O estudo incluiu participantes não vacinados anteriormente sem fatores de risco ou participantes totalmente vacinados com pelo menos 1 dos fatores de risco para progressão para doença grave (conforme definição apresentada na Seção EPIC-HR acima e práticas e regulamentos locais). Um total de 1.296 participantes foi randomizado (1:1) para receber Paxlovid® ou placebo por via oral a cada 12 horas por 5 dias; desses, 49% estavam vacinados na avaliação inicial com pelo menos 1 fator de risco para progressão para doença grave.

As análises de eficácia apresentadas abaixo são baseadas em participantes vacinados com pelo menos 1 fator de risco para progressão para doença grave. Em participantes vacinados, a Tabela 3 fornece os resultados da proporção de participantes com hospitalização relacionada à COVID-19 ou óbito por qualquer causa até o Dia 28 (desfecho secundário de EPIC-SR). A redução de risco relativa na população de análise mITT1 para o Paxlovid® comparada ao placebo foi de 58%. O resultado não alcançou significância estatística.

Tabela 3. Resultados de eficácia em adultos vacinados não hospitalizados com pelo menos 1 fator de risco para progressão para COVID-19 grave que foram medicados dentro de 5 dias do início dos sintomas (conjunto de análise mITT1)

	Paxlovid® (N=317)	**Placebo** (N=314)
Hospitalização relacionada a COVID-19 ou óbito por qualquer causa até o Dia 28		
n (%)	3 (0,9%)	7 (2,2%)
Redução com relação ao placebo[a] (IC de 95%), %	-1,292 (-3,255; 0,671)	
Mortalidade por todas as causas até o Dia 28, %	0	1 (0,3%)

Abreviações: IC = intervalo de confiança; COVID-19 = doença do coronavírus 2019; mITT1 = intenção de tratar modificada 1 (todos os participantes designados aleatoriamente à intervenção do estudo que tomaram pelo menos 1 dose de intervenção do estudo e com pelo menos 1 visita após a avaliação inicial até o Dia 28).

[a.] A proporção cumulativa estimada de participantes hospitalizados ou óbito até o Dia 28 foi calculada para cada grupo de tratamento usando o método de Kaplan-Meier, em que os participantes sem status de hospitalização e óbito até o Dia 28 foram verificados no momento da descontinuação do estudo.

Profilaxia pós-exposição (EPIC-PEP)

O EPIC-PEP foi um estudo de Fase 2/3, randomizado, duplo-cego, duplo-simulado e controlado por placebo para avaliar a eficácia do Paxlovid® (administrado por 5 dias ou 10 dias) na profilaxia pós-exposição da COVID-19 em contatos familiares de indivíduos sintomáticos infectados pelo SARS-CoV-2. Os participantes elegíveis eram adultos assintomáticos com 18 anos de idade ou mais que estavam negativos para SARS-CoV-2 na triagem e que moravam na mesma residência com indivíduos sintomáticos com um diagnóstico recente de SARS-CoV-2. Um total de 2.736 participantes foi randomizado (1:1:1) para receber Paxlovid® por via oral a cada 12 horas por 5 dias, Paxlovid® por via oral a cada 12 horas por 10 dias ou placebo.

Em comparação ao placebo, os regimes de Paxlovid® de 5 dias e de 10 dias levaram a uma redução de risco relativo de 30% e 36%, respectivamente, no risco de desenvolver uma infecção sintomática por SARS-CoV-2 confirmada por transcriptase reversa–reação de polimerase em cadeia (RT-PCR) ou teste rápido de antígeno (RAT) por contato familiar; esses resultados não alcançaram significância estatística. Em uma análise post hoc, o risco de desenvolver uma infecção por SARS-CoV-2 sintomática ou assintomática confirmada foi reduzido em 31% e 35% com os regimes de Paxlovid® de 5 dias e 10 dias, respectivamente, em comparação ao placebo (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados de eficácia em infecção por SARS-CoV-2 sintomática confirmada por RT-PCR ou RAT ou infecção por SARS-CoV-2 sintomática ou assintomática confirmada por RT-PCR ou RAT em participantes expostos ao SARS-CoV-2 por contato familiar (conjunto de análise mITT)

	Paxlovid®		
	5 dias (N=844)	**10 dias (N=830)**	**Placebo (N=840)**
Infecção por SARS-CoV-2 sintomática confirmada por RT-PCR ou RAT até o Dia 14			
n (%)	22 (2,6%)	20 (2,4%)	33 (3,9%)
Redução de risco relativo vs. placebo (IC de 95%)	0,298 (-0,167; 0,578)	0,355 (-0,115; 0,627)	
Valor p	0,1722	0,1163	
Infecção por SARS-CoV-2 sintomática ou assintomática confirmada por RT-PCR ou RAT até o Dia 14[a]			
n (%)	39 (4,6%)	36 (4,3%)	59 (7,0%)
Redução de risco relativo vs. placebo (IC de 95%)	0,305 (-0,006; 0,520)	0,347 (0,044; 0,554)	
Valor p	0,0535	0,0284	

Abreviações: IC = intervalo de confiança; mITT = todos os participantes randomizados para intervenção do estudo que tomaram pelo menos 1 dose da intervenção do estudo e tiveram resultado de RT-PCR negativo na avaliação inicial; RAT = teste rápido de antígeno; RT-PCR = transcriptase reversa–reação de polimerase em cadeia; SARS-CoV-2 = síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2.

a. Análise post hoc.

Eficácia em participantes imunocomprometidos (EPIC-IC)
Um estudo clínico randomizado, duplo-cego, de 3 braços (EPIC-IC) avaliou a duração da administração do medicamento Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) por 5, 10 e 15 dias para o tratamento da COVID-19 em 156 participantes sintomáticos, imunocomprometidos e não hospitalizados, com 12 anos de idade ou mais e peso mínimo de 40 kg. Os participantes foram randomizados na proporção de 1:1:1 para receber o medicamento Paxlovid® por 5, 10 ou 15 dias. Amostras de secreção nasofaríngea (NP) foram coletadas no início do estudo e nos dias 5, 10, 15, 21, 28, 35 e 44 para análises de amplificação de ácido nucleico e teste rápido de antígeno (RAT). O objetivo primário foi a proporção de participantes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo e apresentaram RNA do SARS-CoV-2 em amostra nasofaríngea abaixo do limite inferior de quantificação (LLOQ) entre os dias 15 e 44. O objetivo primário foi alcançado em 62%, 71% e 66% dos participantes nos grupos de tratamento de 5, 10 e 15 dias, respectivamente.

O perfil de segurança do medicamento Paxlovid® no estudo EPIC-IC foi consistente com o perfil conhecido do medicamento observado anteriormente em estudos clínicos controlados por placebo.

Análise de subgrupo post-hoc em participantes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, neoplasias hematológicas ativas, transplante de células-tronco hematopoiéticas, terapia com células CAR-T ou terapias de depleção de células B): Análises adicionais foram realizadas nos 57 participantes gravemente imunocomprometidos (com idades variando de 19 a 82 anos; mediana de 64 anos). O tempo mediano para atingir níveis de RNA do SARS-CoV-2 em amostras nasofaríngeas abaixo do limite inferior de quantificação (LLOQ) foi numericamente maior no grupo de tratamento de 5 dias (28 dias) em comparação com os grupos de tratamento de 10 dias (13 dias) e 15 dias (15 dias). A proporção de participantes com teste rápido de antígeno (RAT) positivo para SARS-CoV-2 e qualquer sintoma específico de COVID-19 relatado pelo próprio participante, do 15º ao 44º dia, foi de 33,3% (6 de 18 participantes), 6,3% (1 de 16 participantes) e 0% (0 de 16 participantes) nos grupos de tratamento de 5, 10 e 15 dias, respectivamente. A incidência de rebote do RNA viral observada nos participantes gravemente imunocomprometidos foi de 25% (5 de 20 participantes), 0% (0 de 17 participantes) e 5% (1 de 20 participantes) nos grupos de tratamento com Paxlovid® de 5, 10 e 15 dias, respectivamente.

Referências Bibliográficas:
1. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15):1397-1408.
2. Weinstein E, Paredes R, Gardner A et al. Extended nirmatrelvir–ritonavir treatment durations for immunocompromised patients with COVID-19 (EPIC-IC): a placebo-controlled, randomised, double-blind, phase 2 trial. The Lancet Infectious Diseases, 2025; 25, 1243-1253.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação
O nirmatrelvir é um inibidor de peptidomimético da protease principal do SARS-CoV-2 (M^{pro}), também chamada de protease tipo 3C ($3CL^{pro}$) ou protease nsp5. A inibição do SARS-CoV-2 M^{pro} torna a proteína incapaz de processar precursores da poliproteína, levando à prevenção da replicação viral.

O ritonavir não é ativo contra o SARS-CoV-2 M^{pro}. O ritonavir inibe o metabolismo mediado por CYP3A do nirmatrelvir, fornecendo concentrações plasmáticas aumentadas do nirmatrelvir.

Atividade antiviral

Atividade antiviral *in vitro*
O nirmatrelvir demonstrou atividade antiviral contra infecção por SARS-CoV-2 de células epiteliais brônquicas humanas normais diferenciadas (dNHBE), uma linhagem celular epitelial alveolar pulmonar humana primária (valor de EC_{50} de 61,8 nM e valor de EC_{90} de 181 nM) após 3 dias de exposição ao medicamento.

A atividade antiviral de nirmatrelvir contra as subvariantes Ômicron BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1, XBB.1.5, EG.5 e JN.1 foi avaliada em células Vero E6-TMPRSS2

na presença de um inibidor de P-gp. O nirmatrelvir teve um valor mediano de EC_{50} de 88 nM (intervalo: 39-146 nM) contra as subvariantes Ômicron, refletindo alterações no valor de EC_{50} ≤1,8 em relação ao isolado USA-WA1/2020.

Além disso, a atividade antiviral do nirmatrelvir contra as variantes SARS-CoV-2 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Lambda, Mu e Ômicron BA.1 foi avaliada em células knockout Vero E6 P-gp. O nirmatrelvir teve um valor mediano de EC_{50} de 25 nM (intervalo: 16-141 nM). A variante Beta foi a variante menos suscetível testada, com uma mudança de valor EC_{50} de 3,7 em relação ao USA WA1/2020. As outras variantes tiveram alterações no valor EC_{50} ≤1,1 em relação aos USA WA1/2020.

Resistência antiviral em cultura de células e ensaios bioquímicos
Os resíduos do SARS-CoV-2 M^{pro} potencialmente associados à resistência ao nirmatrelvir foram identificados usando uma variedade de métodos, incluindo a seleção de resistência ao SARS-CoV-2, testes de vírus SARS-CoV-2 recombinantes com substituições M^{pro} e ensaios bioquímicos com SARS-CoV-2 M^{pro} recombinantes contendo substituições de aminoácidos. A Tabela 5 indica substituições de M^{pro} e combinações de substituições de M^{pro} que foram observadas no SARS-CoV-2 selecionado com nirmatrelvir. As substituições individuais do M^{pro} são listadas independentemente de terem ocorrido isoladamente ou em combinação com outras substituições do M^{pro}. Nota-se que as substituições M^{pro} S301P e T304I se sobrepõem às posições P6 e P3 do local de clivagem nsp5/nsp6 localizado no terminal C do M^{pro}. Substituições em outros locais de clivagem M^{pro} não foram associadas à resistência ao nirmatrelvir em cultura de células. O significado clínico dessas substituições é desconhecido.

Tabela 5. Substituição de aminoácido SARS-CoV-2 M^{pro} selecionados por nirmatrelvir em cultura de células

Substituição única (Valor de EC_{50} vezes mudança)	T21I (1,1-4,8), L50F (1,5-4,2), P108S (ND), T135I (ND), F140L (4,1), S144A (2,2-5,3), C160F (ND), E166A (3,3), E166V (25-288), L167F (ND), T169I (ND), H172Y (ND), A173V (0,9-1,7), V186A (ND), R188G (ND), A191V (ND), A193P (ND), P252L (5,9), S301P (ND) e T304I (1,4-5,5).
Substituições ≥2 (Valor de EC_{50} vezes mudança)	T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+A173V (3,1-8,9), T21I+T304I (3,0-7,9), L50F+E166V (34-175), L50F+T304I (5,9), 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).

Abreviações: ND=sem dados (substituição surgiu da seleção de resistência ao nirmatrelvir, mas não foi testada para determinação de EC50 em um ensaio antiviral).

Em um ensaio bioquímico usando SARS-CoV-2 M^{pro} recombinante contendo substituições de aminoácidos, as seguintes substituições de SARS-CoV-2 M^{pro} levaram a uma atividade reduzida ≥3 vezes (alteração de vezes com base nos valores de Ki) de nirmatrelvir: Y54A (25), F140A (21), F140L (7,6), F140S (230), G143S (3,6), S144A (46), S144E (480), S144T (170), H164N (6,7), E166A (35), E166G (6,2), E166V (7.700), P168del (9,3), H172Y (250), A173S (4,1), A173V (16), R188G (38), Q192L (29), Q192P (7,8) e V297A (3,0). Além disso, as seguintes combinações de substituições de M^{pro} levaram a atividade de nirmatrelvir ≥3 vezes reduzida: T21I+S144A (20), T21I+E166V (11.000), T21I+A173V (15), L50F+E166V (4.500), E55L+S144A (56), T135I+T304I (5,1), F140L+A173V (95), S144A+T304I (28), E166V+L232R (5.700), P168del+A173V (170), H172Y+P252L (180), A173V+T304I (28), T21I+S144A+T304I (51), T21I+A173V+T304I (55), L50F+E166A+L167F (180), T21I+L50F+A193P+S301P (7,3), L50F+F140L+L167F+T304I (190) e T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28). As seguintes substituições e combinações de substituição surgiram na cultura celular, mas conferiram atividade de nirmatrelvir <3 vezes reduzida em ensaios bioquímicos: T21I (1,6), L50F (0,2), P108S (2,9), T135I (2,2), C160F (0,6), L167F (1,5), T169I (1,4), V186A (0,8), A191V (0,8), A193P (0,9), P252L (0,9), S301P (0,2), T304I (1,0), T21I+T304I (1,8) e L50F+T304I (1.3). O significado clínico dessas substituições é desconhecido.

A maioria das substituições de aminoácidos M^{pro} simples e algumas duplas identificadas que reduziram a suscetibilidade do SARS-CoV-2 ao nirmatrelvir resultaram em um deslocamento EC_{50} <5 vezes em comparação ao SARS-CoV-2 do tipo selvagem em um ensaio de células antivirais. O vírus contendo E166V mostra a maior redução na suscetibilidade ao nirmatrelvir e parece ter defeito de replicação, uma vez que não pôde ser gerado ou tinha uma titulação de vírus muito baixa. Em geral, substituições triplas e algumas duplas de aminoácidos M^{pro} levaram a alterações EC_{50} de >5 vezes às do tipo selvagem. O significado clínico precisa ser melhor compreendido, particularmente no contexto da alta exposição clínica do nirmatrelvir (≥5× EC_{90}). Até o momento, essas substituições não foram identificadas como substituições emergentes do tratamento associadas à hospitalização ou morte nos estudos EPIC-HR ou EPIC-SR.

Substituições emergentes do tratamento foram avaliadas entre os participantes em ensaios clínicos EPIC-HR/SR com dados de sequência disponíveis tanto na consulta inicial quanto após a consulta inicial (n=907 participantes tratados com Paxlovid®, n=946 participantes tratados com placebo). As alterações de aminoácidos M^{pro} do SARS-CoV-2 foram classificadas como substituições emergentes do tratamento Paxlovid® se estivessem ausentes na linha de base, ocorressem na mesma posição de aminoácidos em 3 ou mais participantes tratados com Paxlovid® e fossem ≥2,5 vezes mais comuns em participantes tratados com Paxlovid® do que os participantes tratados com placebo após a dose. Foram observadas as seguintes substituições M^{pro} emergentes do tratamento Paxlovid®: T98I/R/del (n=4), E166V (n=3) e W207L/R/del (n=4). Nos locais de clivagem de M^{pro}, foram observadas as seguintes substituições emergentes do tratamento Paxlovid®: A5328S/V (n=7) e S6799A/P/Y (n=4). Essas substituições de locais de clivagem não foram associadas à co-ocorrência de quaisquer substituições específicas de M^{pro}.

Nenhuma das substituições emergentes do tratamento listadas acima nos locais de clivagem de M^{pro} ou M^{pro} ocorreu em participantes tratados com Paxlovid® que sofreram hospitalização. Assim, o significado clínico dessas substituições é desconhecido.

Rebote de carga viral

Aumentos pós-tratamento nos níveis de RNA nasal do SARS-CoV-2 (ou seja, rebote de RNA viral) foram observados no Dia 10 e/ou no Dia 14 em um subconjunto de indivíduos recebendo Paxlovid® e placebo no EPIC-HR e EPIC-SR, independentemente dos sintomas de COVID-19. A frequência da detecção de rebote de RNA viral nasal pós-tratamento variou conforme os parâmetros de análise, mas foi similar de um modo geral entre os indivíduos recebendo Paxlovid® e placebo. Um percentual similar ou menor de indivíduos recebendo placebo em comparação àqueles recebendo Paxlovid® tiveram resultados de RNA viral nasal < limite inferior de quantificação (LIDQ) em todos os pontos do tempo do estudo nos períodos de tratamento e pós-tratamento.

O rebote de RNA viral pós-tratamento não foi associado ao desfecho clínico primário de hospitalização relacionada à COVID-19 ou morte por qualquer causa até o Dia 28 após o curso único de 5 dias do tratamento Paxlovid®. A relevância clínica dos aumentos pós-tratamento no RNA viral após tratamento com Paxlovid® ou placebo é desconhecida.

O EPIC-HR e o EPIC-SR não foram projetados para avaliar o rebote sintomático do RNA viral, e a maioria dos episódios de rebote dos sintomas ocorreu após o Dia 14 (o último dia em que os níveis de RNA do SARS-CoV-2 foram avaliados rotineiramente). A frequência de rebote dos sintomas até o Dia 28, independentemente dos resultados do RNA viral, foi semelhante entre os recebedores de Paxlovid® e placebo.

Resistência cruzada
Não é esperada resistência cruzada entre o nirmatrelvir e remdesivir ou qualquer outro agente anti-SARS-CoV-2 com mecanismos diferentes de ação (ou seja, agentes que não são inibidores de M^{pro}).

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca
Em 3 vezes o pico da concentração plasmática ($C_{máx}$) no estado estacionário na dose recomendada, o nirmatrelvir não prolonga o intervalo QTc em qualquer extensão clinicamente relevante.

Efeitos sobre os níveis de RNA viral
Alterações com relação à avaliação inicial em comparação ao placebo no Dia 5 nos níveis de RNA viral em amostras nasofaríngeas estão resumidas por estudo na Tabela 6.

Tabela 6: Análise de alteração com relação à avaliação inicial até o Dia 5 em log_{10} (níveis de RNA viral, cópias/mL); EPIC-HR, EPIC-SR e EPIC-PEP (conjunto de análise mITT1)

	EPIC-HR (mITT1[a])		EPIC-SR (mITT1[b])		EPIC-PEP (mITT1[c])	
	Paxlovid®	**Placebo**	**Paxlovid®**	**Placebo**	**Paxlovid®**	**Placebo**
VoC primária[d]	Delta (99%)		Delta (79%) Ômicron (19%)		Ômicron (82%) Delta (18%)	
Avaliação inicial	n=764	n=784	n=542	n=514	n=86[e]	n=29
Mediana	6,075	5,990	6,615	6,430	4,330	4,930
Média (DP)	5,780 (2,077)	5,617 (2,143)	6,214 (1,794)	6,045 (1,862)	4,647 (1,780)	4,837 (1,577)
Dia 5	n=676	n=683	n=498	n=473	n=84	n=28
Mudança mediana da linha de base	-2,990	-2,160	-3,680	-2,630	-3,020	-1,895
Redução mediana em relação ao placebo	-0,830		-1,050		-1,125	
Alteração ajustada com relação à avaliação inicial, média (IC de 95%)	-3,087 (-3,219; -2,955)	-2,310 (-2,439; -2,180)	-3,419 (-3,584; -3,253)	-2,551 (-2,723; -2,378)	-3,279 (-3,795; -2,762)	-1,715 (-2,524; -0,906)
Redução média com relação ao placebo, média (IC de 95%)	-0,777 (-0,937; -0,617)		-0,868 (-1,073; -0,663)		-1,564 (-2,418; -0,710)	
Valor p	<0,0001		<0,0001		0,0004	

Abreviações: IC = intervalo de confiança; COVID-19 = doença do coronavírus 2019; mAb = anticorpo monoclonal; mITT = intenção de tratar modificada; RT-PCR = transcriptase reversa–reação de polimerase em cadeia; DP = desvio padrão; VoC = variante de preocupação.

a. Todos os participantes tratados com início dos sintomas ≤5 dias e que, na avaliação inicial, não receberam ou não era esperado que recebessem tratamento terapêutico com mAb contra a COVID-19.

b. Todos os participantes tratados com pelo menos 1 visita após a avaliação inicial até o Dia 28; 57% desses participantes eram vacinados contra COVID-19 na avaliação inicial.

c. Todos os participantes tratados com um resultado de RT-PCR positivo na avaliação inicial.

d. O percentual de linhagem VoC está relacionado a todas as populações do estudo para EPIC-HR e EPIC-SR, e aos participantes infectados por COVID-19 nas populações de mITT e mITT1 do EPIC-PEP.

e. Participantes que receberam o Paxlovid® por 5 dias e 10 dias estão combinados.

O grau de redução nos níveis de RNA viral com relação ao placebo após 5 dias de tratamento com Paxlovid® foi similar entre os estudos, incluindo aqueles que inscreveram participantes não vacinados (EPIC-HR) e aqueles que inscreveram tanto participantes vacinados quanto não vacinados (EPIC-SR e EPIC-PEP).

Efeito sobre os lipídios

As alterações em lipídios no grupo tratado com nirmatrelvir/ritonavir não foram estatisticamente diferentes daquelas do grupo tratado com placebo/ritonavir em uma análise exploratória de lipídios em múltiplas coortes de dose crescente em que participantes saudáveis foram randomizados para receber doses crescentes (75, 250 e 500 mg) de nirmatrelvir (n=4 por coorte) ou placebo (n=2 por coorte), potencializado com ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia por 10 dias.

Em participantes recebendo placebo/ritonavir duas vezes ao dia, foi observado um aumento modesto de colesterol (≤27,2 mg/dL), colesterol LDL (≤23,2 mg/dL), triglicerídeos (≤64,3 mg/dL) e uma redução no colesterol HDL (≤4 mg/dL). O significado clínico dessas alterações com tratamento de curto prazo é desconhecido.

Propriedades Farmacocinéticas
A farmacocinética do nirmatrelvir/ritonavir foi estudada em participantes saudáveis e em participantes com COVID-19 leve a moderada.

O ritonavir é administrado com o nirmatrelvir como um potenciador farmacocinético, resultando em concentrações sistêmicas mais altas e meia-vida mais longa do nirmatrelvir. Em participantes saudáveis no estado de jejum, a meia-vida ($t_{1/2}$) média de uma dose única de 150 mg de nirmatrelvir, administrada isoladamente foi de aproximadamente 2 horas, em comparação a 7 horas após a administração de uma dose única de 250 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir, com isso embasando um regime de administração duas vezes ao dia.

Mediante a administração de uma dose única de nirmatrelvir/ritonavir 250 mg/100 mg em participantes saudáveis no estado de jejum, a concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) da média geométrica (CV%) e a área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo de 0 até o momento da última medição (AUC_{last}) foi de 2,88 ug/mL (25%) e 27,6 ug*hr/mL (13%), respectivamente. Mediante dose repetida de nirmatrelvir/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg e 500 mg/100 mg, administrada duas vezes ao dia, o aumento da exposição sistêmica no estado estacionário parece ser menos que proporcional à dose. Doses múltiplas ao longo de 10 dias alcançaram o estado estacionário no Dia 2, com acumulação aproximada de 2 vezes. As exposições sistêmicas no Dia 5 foram similares às do Dia 10 em todas as doses.

Absorção
Seguindo a administração oral de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg depois de uma dose única, a $C_{máx}$ da média geométrica (CV%) de nirmatrelvir e a área sob a curva de concentração plasmática-tempo de 0 a infinito (AUC_{inf}) em estado estacionário foi de 2,21 µg/mL (33) e 23,01 µg*hr/mL (23), respectivamente. O tempo médio (intervalo) para $C_{máx}$ ($T_{máx}$) foi de 3,00 horas (1,02-6,00). A média aritmética (±DP) de meia-vida de eliminação terminal foi de 6,1 (1,8) horas.

Seguindo a administração oral de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg depois de uma dose única, a $C_{máx}$ da média geométrica (CV%) de ritonavir e a AUC_{inf} foi de 0,36 µg/mL (46) e 3,60 µg*hr/mL (47), respectivamente. O tempo médio (intervalo) para $C_{máx}$ ($T_{máx}$) foi de 3,98 horas (1,48-4,20). A média aritmética (±DP) de meia-vida de eliminação terminal foi de 6,1 (2,2) horas.

Efeito da comida na absorção oral
A dosagem com uma refeição rica em gordura aumentou a exposição de nirmatrelvir (aumento de aproximadamente 61% na $C_{máx}$ média, e aumento de 20% na AUC_{last} média), em relação a condições de jejum, após a administração de 300 mg de nirmatrelvir (2 × 150 mg)/100 mg de ritonavir comprimidos.

Distribuição
A ligação do nirmatrelvir à proteína no plasma humano é de aproximadamente 69%.

A ligação do ritonavir à proteína no plasma humano é de aproximadamente 98-99%.

Biotransformação
Estudos *in vitro* avaliando o nirmatrelvir sem ritonavir concomitante sugerem que o nirmatrelvir é metabolizado principalmente pelo CYP3A4. O nirmatrelvir não é um substrato de outras enzimas CYP. A administração de nirmatrelvir com ritonavir inibe o metabolismo do nirmatrelvir. No plasma humano, a única entidade relacionada ao medicamento quantificável foi nirmatrelvir inalterado.

Estudos *in vitro* utilizando microssomos do fígado humano demonstraram que o citocromo P450 3A (CYP3A) é a principal isoforma envolvida no metabolismo do ritonavir, embora o CYP2D6 também contribua para a formação do metabólito de oxidação M–2.

Doses baixas de ritonavir mostraram profundos efeitos sobre a farmacocinética de outros inibidores de protease (e outros produtos metabolizados pelo CYP3A4) e outros inibidores de protease podem influenciar na farmacocinética do ritonavir.

Eliminação
A principal rota de eliminação do nirmatrelvir quando administrado com o ritonavir foi a excreção renal de medicamento intacto. Aproximadamente 49,6% e 35,3% da dose administrada de nirmatrelvir 300 mg foi

recuperada na urina e nas fezes, respectivamente. O nirmatrelvir foi a entidade relacionada ao medicamento predominante, com pequenas quantidades de metabólitos surgindo de reações de hidrólise na excreção.

Estudos em humanos com ritonavir com radiomarcação demonstraram que a eliminação do ritonavir ocorreu principalmente pelo sistema hepatobiliar; aproximadamente 86% da radiomarcação foi recuperada das fezes, parte da qual se espera ser ritonavir não absorvido.

Populações específicas
Uma análise farmacocinética populacional foi realizada reunindo dados de 7 estudos de farmacologia clínica concluídos em voluntários saudáveis (21-76 anos de idade) e um estudo de Fase 2/3, EPIC-HR (18-86 anos de idade). Esta análise incluiu o efeito de várias covariáveis, incluindo idade, sexo e raça na farmacocinética de nirmatrelvir. Os estudos de farmacologia clínica incluíram doses únicas de nirmatrelvir de 150-1500 mg, doses únicas de 100-2250 mg de nirmatrelvir com 100 mg de ritonavir e doses múltiplas de 75-500 mg de nirmatrelvir com 100 mg de ritonavir administrado duas vezes ao dia em durações de dosagem variando de 2-10 dias. No EPIC-HR, o regime de dosagem foi de 300 mg/100 mg duas vezes ao dia e a duração da dosagem foi de 5 dias. É importante observar que as informações incluídas em "Populações específicas" foram obtidas a partir da análise agrupada na avaliação farmacocinética populacional.

Idade e gênero
Na análise farmacocinética populacional, a idade e o gênero não afetaram a farmacocinética do nirmatrelvir.

Pacientes pediátricos
A farmacocinética do nirmatrelvir/ritonavir em pacientes pediátricos não foi avaliada.

Grupos raciais ou étnicos
A exposição sistêmica em participantes japoneses foi numericamente menor, mas não clinicamente significativo diferente daquela em participantes ocidentais. Na análise farmacocinética da população, a raça não afetou a farmacocinética do nirmatrelvir.

Pacientes com insuficiência renal
Em comparação a controles saudáveis sem insuficiência renal, a $C_{máx}$ e a AUC_{inf} do nirmatrelvir em participantes com insuficiência renal leve foram 30% e 24% maiores; em pacientes com insuficiência renal moderada foram 38% e 87% maiores; e em participantes com insuficiência renal grave foram 48% e 204% maiores, respectivamente.

Pacientes com insuficiência hepática
Em comparação a controles saudáveis sem insuficiência hepática, a farmacocinética do nirmatrelvir em participantes com insuficiência hepática moderada não foi significativamente diferente. As proporções das médias geométricas ajustadas (IC de 90%) da AUC_{inf} e da $C_{máx}$ do nirmatrelvir comparando insuficiência hepática moderada (teste) com função hepática normal (referência) foram de 98,78% (70,65%; 138,12%) e 101,96% (74,20%; 140,11%), respectivamente.

O nirmatrelvir/ritonavir não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Estudos de interações medicamentosas conduzidos com nirmatrelvir
Os dados *in vitro* indicam que o nirmatrelvir é um substrato para MDR1 glicoproteína-p (P-gp) e CYP3A4 humanos, mas não é um substrato para BCRP, MATE1, MATE2K, NTCP, OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, PEPT1, OATPs 1B1, 1B3, 2B1 ou 4C1 humanos.

O nirmatrelvir não inibe de modo irreversível CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 *in vitro* a concentrações clinicamente relevantes. O nirmatrelvir tem o potencial de inibir de modo reversível e dependente do tempo CYP3A4 e inibir MDR1 (P-gp) e OATP1B1.

O nirmatrelvir não induz nenhum CYP a concentrações clinicamente relevantes.

Estudos de interações medicamentosas conduzidos com nirmatrelvir/ritonavir
Estudos *in vitro* indicam que o ritonavir é principalmente um substrato do CYP3A. O ritonavir também parece ser um substrato do CYP2D6, que contribui para a formação do metabólito de oxidação isopropiltiazol M-2.

O ritonavir é um inibidor do CYP3A e, em menor grau, do CYP2D6. O ritonavir parece induzir CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6, bem como outras enzimas, incluindo glucuronosiltransferase.

Os efeitos da administração do Paxlovid® com itraconazol (inibidor de CYP3A) e carbamazepina (inibidor de CYP3A) sobre a AUC e a $C_{máx}$ do nirmatrelvir são resumidos na Tabela 7.

Tabela 7. Efeito de medicamentos coadministrados sobre a farmacocinética do nirmatrelvir

Medicamento coadministrado	Dose (cronograma)		N	Razão percentual dos parâmetros farmacocinéticos do nirmatrelvir[a] (IC de 90%); sem efeito = 100	
	Coadministrado	nirmatrelvir/ ritonavir		$C_{máx}$	AUC[b]
carbamazepina[c]	300 mg duas vezes ao dia (16 doses)	300 mg/100 mg uma vez ao dia (2 doses)	10	56,82 (47,04; 68,62)	44,50 (33,77, 58,65)
itraconazol	200 mg uma vez ao dia (8 doses)	300 mg/100 mg duas vezes ao dia (5 doses)	11	118,57 (112,50; 124,97)	138,82 (129,25, 149,11)

Abreviações: AUC = área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo; IC = intervalo de confiança; $C_{máx}$ = concentrações plasmáticas máximas observadas.
a. Razão percentual de teste (ou seja, carbamazepina ou itraconazol em combinação a nirmatrelvir/ritonavir)/ referência (ou seja, nirmatrelvir/ritonavir sozinho).
b. Para carbamazepina, AUC=AUC_{inf}; para itraconazol, AUC=AUC_{tau}.
c. carbamazepina titulada até 300 mg duas vezes ao dia no Dia 8 ao Dia 15 (por exemplo, 100 mg duas vezes ao dia do Dia 1 ao Dia 3 e 200 mg duas vezes ao dia do Dia 4 ao Dia 7).

No estudo de interação de Fase 1 com carbamazepina, nirmatrelvir/ritonavir foi administrado em dose única diária (300 mg/100 mg), que difere da posologia aprovada na bula (300 mg/100 mg duas vezes ao dia).

Os efeitos da coadministração do Paxlovid® com midazolam (substrato de CYP3A4), dabigatrana (substrato de P-gp) ou rosuvastatina (substrato de OATP1B1) sobre a AUC_{inf} e a $C_{máx}$ do midazolam, dabigatrana e rosuvastatina, respectivamente, são resumidos na Tabela 8.

Tabela 8. Efeito do nirmatrelvir/ritonavir sobre a farmacocinética do medicamento coadministrado

Medicamento coadministrado	Dose (cronograma)		N	Razão percentual[a] de teste/referência de médias geométricas (IC de 90%); sem efeito = 100	
	Coadministrado	nirmatrelvir/ ritonavir		$C_{máx}$	AUC_{inf}
midazolam[b]	2 mg (1 dose)	300 mg/100 mg duas vezes ao dia (9 doses)	10	368,33 (318,91; 425,41)	1430,02 (1204,54; 1697,71)
dabigatrana[b]	75 mg (1 dose)	300 mg/100 mg duas vezes ao dia (4 doses)	24	233,06 (172,14; 315,54)	194,47 (155,29; 243,55)
rosuvastatina[b]	10 mg (1 dose)	300 mg/100 mg duas vezes ao dia (3 doses)	12	212,44 (174,31; 258,90)	131,18 (115,89; 148,48)

Abreviações: AUC_{inf} = área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo a partir do tempo 0 para o infinito; IC = intervalo de confiança; $C_{máx}$ = concentrações plasmáticas máximas; CYP3A4 = citocromo P450 3A4; OATP1B1= polipeptídeo transportador de ânion orgânico 1B1; P-gp = glicoproteína-p.
a. Razão percentual de teste (ou seja, midazolam, dabigatrana ou rosuvastatina em combinação a nirmatrelvir/ritonavir) / referência (ou seja, midazolam, dabigatrana ou rosuvastatina sozinho).
b. Para o midazolam, Teste = nirmatrelvir/ritonavir mais midazolam, Referência = midazolam. O midazolam é um substrato de índice para o CYP3A4. Para dabigatrana, Teste = nirmatrelvir/ritonavir mais dabigatrana, Referência = dabigatrana. A dabigatrana é um substrato de índice para P-gp. Para rosuvastatina, Teste =

nirmatrelvir/ritonavir mais rosuvastatina, Referência = rosuvastatina. A rosuvastatina é um substrato de índice para OATP1B1.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicologia
Estudos de toxicidade de doses repetidas de até 1 mês de duração do nirmatrelvir em ratos e macacos não levaram a resultados adversos.

Estudos de toxicidade de doses repetidas do ritonavir em animais identificaram os principais órgãos-alvo, como fígado, retina, glândula tireoide e rins. As alterações hepáticas envolveram elementos hepatocelulares, biliares e fagocíticos e foram acompanhadas por aumentos nas enzimas hepáticas. Hiperplasia do epitélio pigmentar da retina e degeneração da retina foram observadas em todos os estudos com roedores realizados com o ritonavir, mas não foram observadas em cães. Evidência ultra estrutural sugere que essas alterações de retina podem ser secundárias à fosfolipidose. No entanto, estudos clínicos não revelaram evidência de alterações oculares induzidas por medicamento em humanos. Todas as alterações de tireoide foram reversíveis mediante a descontinuação do ritonavir. Investigação clínica em humanos não revelou alteração clinicamente significativa em testes de função da tireoide.

Alterações renais, incluindo degeneração tubular, inflamação crônica e proteinúria foram observadas em ratos e são consideradas atribuíveis a doença espontânea específica da espécie. Além disso, nenhuma anormalidade renal clinicamente significativa foi observada em estudos clínicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Paxlovid® é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade clinicamente significativa aos princípios ativos (nirmatrelvir/ritonavir) ou a qualquer excipiente do produto.

Paxlovid® é contraindicado com medicamentos altamente dependentes de CYP3A para depuração e para os quais concentrações elevadas estão associadas a reações graves e/ou com risco à vida (vide item 6. Interações Medicamentosas). Os medicamentos listados neste item e no item 6. Interações Medicamentosas são um guia e não são considerados uma lista abrangente de todos os medicamentos possíveis que podem ser contraindicados com o Paxlovid®.

- Antagonista do adrenoreceptor alfa 1: alfuzosina
- Antianginal: ranolazina
- Antiarrítmicos: amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina
- Antigota: colchicina
- Antipsicóticos: lurasidona, pimozida
- Agentes de hiperplasia prostática benigna: silodosina
- Agentes cardiovasculares: eplerenona, ivabradina
- Derivados de ergot: di-hidroergotamina, ergotamina, metilergonovina
- Inibidores da farnesiltransferase: lonafarnibe
- Inibidores da HMG-CoA redutase: lovastatina, sinvastatina
- Imunossupressores: voclosporina
- Inibidor da proteína de transferência de triglicerídeo microssomal: lomitapida
- Medicamentos para enxaqueca: eletriptana, ubrogepanto
- Antagonistas dos receptores de mineralocorticoides: finerenona
- Analgésico não opioide (bloqueador seletivo dos canais de sódio Nav1.8): suzetrigina
- Antagonistas de opioides: naloxegol
- Inibidor de PDE5: sildenafila, quando usado para hipertensão arterial pulmonar (HAP)
- Sedativos/hipnóticos: triazolam, midazolam oral
- Agonista do receptor de serotonina 1A/antagonista do receptor de serotonina 2A: flibanserina
- Antagonistas do receptor de vasopressina: tolvaptano

Paxlovid® é contraindicado com medicamentos que são indutores potentes de CYP3A em que concentrações plasmáticas do nirmatrelvir ou do ritonavir significativamente reduzidas podem estar associadas à perda potencial

da resposta virológica e possível resistência. Paxlovid® não pode ser iniciado imediatamente após a descontinuação de qualquer um dos medicamentos a seguir devido à compensação atrasada do indutor de CYP3A recentemente descontinuado (vide item 6. Interações Medicamentosas).

- Medicamentos anticâncer: apalutamida, enzalutamida
- Anticonvulsivante: carbamazepina, fenobarbital, primidona, fenitoína
- Antimicobacterianos: rifampicina, rifapentina
- Potenciadores reguladores da condutância transmembrana da fibrose cística: lumacaftor/ivacaftor
- Produtos fitoterápicos: erva de São João (*Hypericum perforatum*)

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de reações adversas graves devido a interações medicamentosas
O início do Paxlovid®, um inibidor do CYP3A, em pacientes recebendo medicamentos metabolizados pelo CYP3A ou o início de medicamentos metabolizados pelo CYP3A em pacientes que já recebem o Paxlovid®, pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos metabolizados pelo CYP3A.

O início de medicamentos que inibem ou reduzem o CYP3A pode aumentar ou diminuir as concentrações do Paxlovid®, respectivamente.

Essas interações podem levar a:

- Reações adversas clinicamente significativas, potencialmente levando a eventos graves, com risco à vida ou fatais devido a exposições maiores de medicamentos concomitantes.
- Reações adversas clinicamente significativas devido à exposições maiores do Paxlovid®.
- Perda do efeito terapêutico do Paxlovid® e possível desenvolvimento de resistência viral.

Foram relatadas reações adversas severas, com risco de morte e fatais devido a interações medicamentosas em pacientes tratados com Paxlovid®.

Veja a Tabela 9 para medicamentos contraindicados para uso concomitante com o nirmatrelvir/ritonavir e para interações potencialmente significativas com outros medicamentos (vide item 6. Interações Medicamentosas; vide item 4. Contraindicações para medicamentos contraindicados para uso concomitante). O potencial para interações medicamentosas deve ser considerado antes e durante a terapia com o Paxlovid®; medicamentos concomitantes devem ser revisados durante a terapia com Paxlovid® e o paciente deve ser monitorado quanto a reações adversas associadas a medicamentos concomitantes.

Coadministração de Paxlovid® com inibidores de calcineurina e inibidores de mTOR
A consulta de um grupo multidisciplinar (por exemplo, envolvendo médicos, especialistas em terapia imunossupressora e/ou especialistas em farmacologia clínica) é necessária para lidar com a complexidade dessa coadministração, monitorando de perto e regularmente as concentrações sanguíneas de imunossupressores e ajustando a dose do imunossupressor de acordo com as diretrizes mais recentes (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Reações de hipersensibilidade
Anafilaxia, reações de hipersensibilidade e reações cutâneas graves (incluindo necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson) foram relatadas com o Paxlovid® (vide item 9. Reações Adversas). Se ocorrerem sinais e sintomas de reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou anafilaxia, descontinue imediatamente Paxlovid® e inicie medicamentos adequados e/ou cuidados de suporte.

Hepatotoxicidade
Elevações de transaminase hepática, hepatite clínica e icterícia ocorreram em pacientes recebendo ritonavir. Portanto, é preciso ter cuidado ao administrar o Paxlovid® em pacientes com doenças hepáticas pré-existentes, anormalidades de enzima hepática ou hepatite.

Risco de desenvolvimento de resistência do HIV-1
Como o nirmatrelvir é coadministrado com o ritonavir, pode haver risco de o HIV-1 desenvolver resistência aos inibidores de protease em indivíduos com infecção pelo HIV-1 não controlada ou não diagnosticada.

Fertilidade, gravidez e lactação

Mulheres com potencial para engravidar/Contracepção em homens e mulheres
Existem dados limitados em humanos sobre o uso do Paxlovid® durante a gravidez para informar o risco associado ao medicamento de desfechos adversos de desenvolvimento; as mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar durante o tratamento com Paxlovid® e por 7 dias após completarem o tratamento com Paxlovid®.

O uso de ritonavir pode reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais combinados. Pacientes que utilizam contraceptivos hormonais combinados devem ser orientados a utilizar um método contraceptivo alternativo eficaz ou um método de contracepção de barreira adicional durante o tratamento com Paxlovid® e até um ciclo menstrual após a interrupção do Paxlovid® (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Gravidez
Existem dados limitados do uso de Paxlovid® em mulheres grávidas. O Paxlovid® deve ser usado durante a gravidez somente se os potenciais benefícios superarem os possíveis riscos para a mãe e o feto.

Dados de animais com o nirmatrelvir mostraram toxicidade do desenvolvimento em coelhos (pesos corporais fetais 9% inferiores), mas não em ratos. Não houve efeito relacionado ao nirmatrelvir sobre a morfologia fetal ou a viabilidade embriofetal a qualquer dose testada em estudos de toxicidade no desenvolvimento embriofetal em ratos ou coelhos. Não houve efeitos adversos relacionados ao nirmatrelvir em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos).

Um grande número (6.100 nascidos vivos) de mulheres grávidas foi exposto ao ritonavir durante a gestação; desses, 2.800 nascidos vivos foram expostos durante o primeiro trimestre. Esses dados se referem amplamente a exposições em que o ritonavir foi usado em terapia combinada e não a doses terapêuticas de ritonavir, mas a doses menores como aprimorador farmacocinético para outros inibidores de protease, simulares às doses de ritonavir usadas para nirmatrelvir/ritonavir. Esses dados não indicam aumento na taxa de defeitos de nascimento em comparação às taxas observadas nos sistemas de vigilância de defeitos de nascimento baseados na população.

Dados de animais com o ritonavir mostraram toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos).

Paxlovid® é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
Em um estudo clínico de farmacocinética, 8 mulheres lactantes saudáveis que estavam pelo menos 12 semanas após o parto receberam 3 doses (dose em estado estacionário) de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir. O nirmatrelvir e o ritonavir foram excretados no leite materno em pequenas quantidades, com uma relação AUC do leite para o plasma de 0,26 e 0,07, respectivamente. A dose diária estimada para bebês (assumindo um consumo médio de leite de 150 mL/kg/dia) foi de 1,8% e 0,2% da dose materna.

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos do nirmatrelvir ou ritonavir no recém-nascido/lactente amamentado ou na produção de leite. Não pode ser excluído um risco para o recém-nascido/lactente. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Paxlovid® e por 48 horas após completar o tratamento com Paxlovid®.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade
Não existem dados humanos sobre o efeito do Paxlovid® na fertilidade. Não existem dados humanos disponíveis sobre o efeito do nirmatrelvir na fertilidade. O nirmatrelvir não produziu efeitos sobre a fertilidade em ratos (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos).

Não existem dados humanos sobre o efeito do ritonavir na fertilidade. O ritonavir não produziu efeitos sobre a fertilidade em ratos.

Carcinogênese
O nirmatrelvir não foi avaliado quanto ao potencial de causar carcinogenicidade.

Estudos de carcinogenicidade de longo prazo do ritonavir em camundongos e ratos revelou potencial tumorigênico específico para essas espécies, mas não são considerados relevantes para humanos.

Genotoxicidade
O nirmatrelvir não foi genotóxico em uma bateria de ensaios, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossômica usando células TK6 linfoblastoides humanas e em ensaios de micronúcleo de ratos *in vivo*.

O ritonavir foi considerado negativo para atividade mutagênica ou clastogênica em uma bateria de ensaios *in vitro* e *in vivo* incluindo o ensaio de mutação reversa bacteriana Ames usando *S. typhimurium* e *E. coli*, o ensaio de linfoma do camundongo, o teste de micronúcleo do camundongo e ensaios de aberração cromossômica em linfócitos humanos.

Toxicidade reprodutiva

nirmatrelvir
Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial, nirmatrelvir foi administrado a ratos machos e fêmeas por alimentação por gavagem oral, em doses de 60, 200 ou 1.000 mg/kg/dia uma vez ao dia, começando 14 dias antes do acasalamento, durante a fase de acasalamento, e continuou até o Dia da Gestação (DG) 6 para as fêmeas, e para um total de 32 doses para os machos. Não houve efeitos do nirmatrelvir na fertilidade e no desempenho reprodutivo em doses de até 1.000 mg/kg/dia, representando 5× exposições clínicas na dose aprovada de Paxlovid®.

Estudos de toxicidade de desenvolvimento embriofetal (EDF) foram conduzidos em ratas e coelhas grávidas, que receberam doses orais de nirmatrelvir de até 1.000 mg/kg/dia durante a organogênese [nos Dias de Gestação (DG) 6 a 17 em ratos e DG 7 a 19 em coelhos]. Não foram observados efeitos de desenvolvimento biologicamente significativos no estudo EDF em ratos. Na dose mais alta de 1.000 mg/kg/dia, a exposição sistêmica ao nirmatrelvir (AUC_{24}) em ratos foi aproximadamente 9× maior do que as exposições clínicas na dose humana aprovada de Paxlovid®. No estudo de EDF de coelho, foram observados menores pesos corporais fetais (redução de 9%) a 1.000 mg/kg/dia na ausência de achados significativos de toxicidade materna. Em 1.000 mg/kg/dia, a exposição sistêmica (AUC_{24}) em coelhos foi aproximadamente 11× maior do que as exposições clínicas na dose humana aprovada de Paxlovid®. Nenhuma outra toxicidade significativa do desenvolvimento (malformações e letalidade embriofetal) foram observadas até a dose mais alta testada, 1.000 mg/kg/dia. Não foram observados efeitos no desenvolvimento em coelhos em 300 mg/kg/dia, resultando em exposição sistêmica (AUC_{24}) aproximadamente 3× maior do que as exposições clínicas na dose humana aprovada de Paxlovid®.

No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, foram observadas reduções de peso corporal (até 8%) na prole de ratas grávidas que receberam nirmatrelvir na exposição sistêmica materna (AUC_{24}) aproximadamente 9× maior do que as exposições clínicas na dose humana aprovada de Paxlovid®. Não foram observadas alterações de peso corporal na prole na exposição sistêmica materna (AUC_{24}) aproximadamente 6× maior do que as exposições clínicas na dose humana aprovada de Paxlovid®.

ritonavir
O ritonavir não produziu efeitos na fertilidade dos ratos.

O ritonavir foi administrado por via oral a ratas grávidas (a 0, 15, 35 e 75 mg/kg/dia) e coelhas (a 0, 25, 50 e 110 mg/kg/dia) durante a organogênese (no DG 6 a 17 em ratos e 6 a 19 em coelhos). Não foi observada evidência de teratogenicidade devido ao ritonavir em ratos e coelhos na exposição sistêmica (AUC) 5× (ratos) ou 8× (coelhos) maior do que a exposição na dose humana aprovada de Paxlovid®. Incidências aumentadas de reabsorções precoces, atrasos de ossificação e variações de desenvolvimento, bem como pesos corporais fetais diminuídos, foram observados em ratos na presença de toxicidade materna na exposição sistêmica aproximadamente 10× maior do que a exposição na dose humana aprovada de Paxlovid®. Um pequeno aumento na incidência de criptorquidia também foi observado em ratos (em uma dose materna tóxica). Em coelhos, foram observadas reabsorções, diminuição do tamanho da ninhada e diminuição do peso fetal em doses maternas tóxicas em exposições sistêmicas superiores a 8× maior do que a exposição da dose humana aprovada de Paxlovid®. No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a administração de 0, 15, 35 e 60 mg/kg/dia de ritonavir do DG 6 até o Dia 20 pós-natal

não resultou em toxicidade para o desenvolvimento, em exposições sistêmicas superiores a 10× a exposição à dose humana aprovada de Paxlovid®.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Não existem estudos clínicos que avaliaram os efeitos do Paxlovid® sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Lactose
Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido de nirmatrelvir.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Corantes
Atenção: o comprimido revestido de nirmatrelvir contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.
Atenção: o comprimido revestido de ritonavir contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir) é um inibidor forte de CYP3A e um inibidor de CYP2D6, P-gp e OATP1B1. A coadministração de Paxlovid® com medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP3A e CYP2D6 ou são transportados pela P-gp ou OATP1B1 pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de tais medicamentos e aumentar o risco de reações adversas.

Os medicamentos que são extensivamente metabolizados por CYP3A e, com alto metabolismo de primeira passagem, parecem ser mais suscetíveis a grandes aumentos de exposição quando coadministrados com nirmatrelvir/ritonavir. Assim, a coadministração de Paxlovid® com medicamentos altamente dependentes de CYP3A para depuração e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a eventos graves e/ou com risco à vida, é contraindicada (vide item 4. Contraindicações).

A coadministração de outros substratos de CYP3A4 que podem levar a interação potencialmente significativa deve ser considerada apenas se os benefícios superarem os riscos (vide Tabela 9).

O nirmatrelvir e o ritonavir são substratos de CYP3A; portanto, os medicamentos que induzem CYP3A podem diminuir as concentrações plasmáticas de nirmatrelvir e ritonavir, e reduzir o efeito terapêutico do Paxlovid®.

Os medicamentos listados na Tabela 9 são um guia e não são considerados uma lista exaustiva de todos os medicamentos possíveis que podem interagir com nirmatrelvir/ritonavir. O profissional de saúde deve consultar as referências adequadas para informações abrangentes.

Tabela 9. Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significantes

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Antagonista do receptor adrenérgico alfa 1	alfuzosina	↑ alfuzosina	A coadministração é contraindicada devido à potencial hipotensão (vide item 4. Contraindicações).
	tansulosina	↑ tansulosina	Evitar o uso concomitante com Paxlovid®.
Antianginoso	ranolazina	↑ ranolazina	A coadministração é contraindicada devido a possíveis reações graves e/ou com risco à vida (vide item 4. Contraindicações).

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Antiarrítmicos	amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina	↑ antiarrítmico	A coadministração é contraindicada devido ao potencial para arritmia cardíaca (vide item 4. Contraindicações).
	lidocaína (sistêmica), disopiramida	↑ antiarrítmico	É necessário cautela e o monitoramento da concentração terapêutica é recomendado para antiarrítmicos, se disponível.
Medicamentos anticâncer	apalutamida, enzalutamida	↓ nirmatrelvir/ritonavir	A coadministração é contraindicada devido à perda potencial de resposta virológica e possível resistência (vide item 4. Contraindicações).
	abemaciclibe, ceritinibe, dasatinibe, encorafenibe, ibrutinibe, ivosidenibe, neratinibe, nilotinibe, venetoclax, vimblastina, vincristina	↑ medicamentos anticâncer	Evite a coadministração de encorafenibe ou ivosidenibe devido ao risco potencial de eventos adversos graves, como prolongamento do intervalo QT. Evite o uso de neratinibe, venetoclax ou ibrutinibe. A coadministração de vincristina e vimblastina pode levar a efeitos colaterais hematológicos ou gastrointestinais significativos. Para mais informações, consulte a bula individual do produto para medicamentos anticâncer.
Anticoagulantes	varfarina	↑↓ varfarina	Monitore de perto a INR se for necessária coadministração com varfarina.
	rivaroxabana	↑ rivaroxabana	Risco de sangramento aumentado com rivaroxabana. Evite o uso concomitante.
	dabigatrana[a]	↑ dabigatrana	Risco de sangramento aumentado com dabigatrana. Dependendo da indicação da dabigatrana e da função renal, reduzir a dose de dabigatrana ou evitar o uso concomitante. Consulte a bula do produto dabigatrana para obter mais informações.
	apixabana	↑ apixabana	A combinação de P-gp e inibidores fortes de CYP3A4 aumentam os níveis sanguíneos de apixabana e aumentam o risco de sangramento. As recomendações posológicas para a coadministração de apixabana com Paxlovid® dependem da dose de apixabana. Consulte a bula do produto apixabana para obter mais informações.

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Anticonvulsivantes	carbamazepina[a], fenobarbital, fenitoína, primidona	↓ nirmatrelvir/ritonavir	A coadministração é contraindicada devido à perda potencial de resposta virológica e possível resistência (vide item 4. Contraindicações).
	clonazepam	↑ anticonvulsivante	Uma redução da dose pode ser necessária para clonazepam quando coadministrado com Paxlovid® e monitoramento clínico é recomendado.
Antidepressivos	bupropiona	↓ bupropiona e hidroxibupropiona com metabólito ativo	Monitorar para uma resposta clínica adequada à bupropiona.
	trazodona	↑ trazodona	Reações adversas de náusea, tontura, hipotensão e síncope foram observadas após a coadministração de trazodona e ritonavir. Uma dose menor de trazodona deve ser considerada. Consulte a bula do produto trazodona para mais informações.
Antifúngicos	voriconazol	↓ voriconazol	Evite o uso concomitante de voriconazol.
	cetoconazol, sulfato de isavuconazônio, itraconazol[a]	↑ cetoconazol ↑ sulfato de isavuconazônio ↑ itraconazol ↑ nirmatrelvir/ritonavir	Consulte as bulas dos produtos cetoconazol, sulfato de isavuconazônio e itraconazol para mais informações.
Antigota	colchicina	↑ colchicina	A coadministração é contraindicada devido ao potencial de reações graves e/ou com risco à vida em pacientes com insuficiência hepática e/ou renal (vide item 4. Contraindicações).
Inibidores de protease anti-HIV	atazanavir, darunavir, tipranavir	↑ inibidor de protease	Para mais informações, consulte as respectivas bulas dos produtos dos inibidores de protease. Pacientes que estão tomando regimes para HIV contendo ritonavir ou cobicistate devem continuar o tratamento conforme indicado. Monitorar o aumento de eventos adversos do Paxlovid® ou do inibidor de protease (vide item 8. Posologia e Modo de usar).
Anti-HIV	efavirenz, maraviroque, nevirapina, zidovudina, bictegravir/ entricitabina/tenofovir	↑ efavirenz ↑ maraviroque ↑ nevirapina ↓ zidovudina ↑ bictegravir ↔ entricitabina ↑ tenofovir	Para mais informações, consulte as respectivas bulas dos produtos dos medicamentos anti-HIV.

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Anti-infectivos	claritromicina, eritromicina	↑ claritromicina ↑ eritromicina	Consulte as respectivas bulas dos produtos para ajuste de dose de medicamentos anti-infectivos.
Antimicobacteriano	rifampicina, rifapentina	↓ nirmatrelvir/ritonavir	A coadministração é contraindicada devido à perda potencial de resposta virológica e possível resistência. Medicamentos antimicobacterianos alternativos, como rifabutina, devem ser considerados (vide item 4. Contraindicações).
	bedaquilina	↑ bedaquilina	Consulte a bula do produto bedaquilina para mais informações.
	rifabutina	↑ rifabutina	Consulte a bula do produto rifabutina para mais informações sobre a redução da dose de rifabutina.
Agente antiparasitário	albendazol	↓ albendazol	Podem ocorrer reduções significativas nas concentrações plasmáticas de albendazol e seu metabólito ativo devido à indução por ritonavir, com risco de diminuição da eficácia do albendazol. Recomenda-se o monitoramento clínico da resposta terapêutica e possível ajuste da dosagem de albendazol durante o tratamento com Paxlovid® e após a descontinuação.
Antipsicóticos	lurasidona, pimozida	↑ lurasidona ↑ pimozida	A coadministração é contraindicada devido a reações graves e/ou com risco à vida, como arritmias cardíacas (vide item 4. Contraindicações).
	quetiapina	↑ quetiapina	Se a coadministração for necessária, reduza a dose de quetiapina e monitore reações adversas associadas à quetiapina. Consulte a bula do produto quetiapina para recomendações.
	clozapina	↑ clozapina	Se a coadministração for necessária, considerar a redução da dose de clozapina e monitorar reações adversas.
Agentes de hiperplasia prostática benigna	silodosina	↑ silodosina	A coadministração é contraindicada devido ao potencial de hipotensão postural (vide item 4. Contraindicações).
Bloqueadores do canal de cálcio	anlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipina, nifedipina, verapamil	↑ bloqueador do canal de cálcio	É necessário cautela e o monitoramento clínico de pacientes é recomendado. Uma redução de dose pode ser necessária para esses medicamentos quando coadministrados com o Paxlovid®. Se coadministrados, consulte a bula do produto bloqueador do canal de cálcio individual para mais informações.

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Glicosídeos cardíacos	digoxina	↑ digoxina	É necessário cuidado ao coadministrar o Paxlovid® com a digoxina, com monitoramento adequado dos níveis séricos de digoxina. Consulte a bula do produto digoxina para mais informações.
Agentes cardiovasculares	eplerenona	↑ eplerenona	A coadministração com eplerenona é contraindicada devido ao potencial de hipercalemia (vide item 4. Contraindicações).
	ivabradina	↑ ivabradina	A coadministração com ivabradina é contraindicada devido ao potencial de bradicardia ou distúrbios de condução (vide item 4. Contraindicações).
	alisquireno, ticagrelor, vorapaxar	↑ alisquireno ↑ ticagrelor ↑ vorapaxar	Evite o uso concomitante com Paxlovid®.
	clopidogrel	↓ metabólito ativo do clopidogrel	
	cilostazol	↑ cilostazol	Recomenda-se o ajuste da dose de cilostazol. Consulte a bula do produto cilostazol para obter mais informações.
	mavacanteno	↑ mavacanteno	A coadministração com mavacanteno pode aumentar a concentração plasmática de mavacanteno e o risco de insuficiência cardíaca. Suspenda o tratamento com mavacanteno durante o tratamento com Paxlovid®. A retomada do tratamento com mavacanteno em até 5 dias após a conclusão do tratamento com o medicamento Paxlovid® pode resultar em maior exposição ao mavacanteno. Consulte a bula do produto para obter mais informações.
Corticosteroides metabolizados principalmente pelo CYP3A	betametasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, triancinolona	↑ corticosteroide	A coadministração com corticosteroides (todas as vias de administração) cujas exposições são aumentadas significativamente por fortes inibidores do CYP3A pode aumentar o risco de síndrome de Cushing e supressão adrenal. No entanto, o risco de síndrome de Cushing e supressão adrenal associada ao uso a curto prazo de um forte inibidor de CYP3A4 é baixo. Corticosteroides alternativos devem ser considerados, incluindo beclometasona, prednisona e prednisolona.

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Potenciadores reguladores da condutância transmembrana da fibrose cística	lumacaftor/ivacaftor	↓ nirmatrelvir/ritonavir	A coadministração é contraindicada devido à potencial perda de resposta virológica e possível resistência (vide item 4. Contraindicações).
	ivacaftor elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor tezacaftor/ivacaftor	↑ ivacaftor ↑ elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor ↑ tezacaftor/ivacaftor	Reduza a dosagem quando coadministrado com Paxlovid®. Consulte as bulas dos produtos individuais para obter mais informações.
Inibidores de dipeptidil peptidase 4 (DPP4)	saxagliptina	↑ saxagliptina	Recomenda-se o ajuste da dose de saxagliptina. Consulte a bula do produto saxagliptina para obter mais informações.
Receptor de endotelina antagonistas	bosentana	↑ bosentana	Descontinue o uso de bosentana pelo menos 36 horas antes do início do Paxlovid®. Consulte a bula do produto bosentana para mais informações.
Derivados de ergot	di-hidroergotamina, ergotamina, metilergonovina	↑ di-hidroergotamina ↑ ergotamina ↑ metilergonovina	A coadministração é contraindicada devido ao potencial de toxicidade aguda do ergot caracterizada por vasoespasmo e isquemia das extremidades e outros problemas, incluindo o sistema nervoso central (vide item 4. Contraindicações).
Inibidores da farnesiltransferase	lonafarnibe	↑ lonafarnibe	A coadministração é contraindicada devido ao potencial de reações adversas graves e/ou potencialmente fatais ao lonafarnibe (vide item 4. Contraindicações).
Antivirais de ação direta contra a hepatite C	elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir e dasabuvir sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	↑ antiviral	Concentrações maiores de grazoprevir podem resultar em elevações de ALT. Evite o uso concomitante de glecaprevir/pibrentasvir com Paxlovid®. Consulte a bula do ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e do dasabuvir para mais informações. Consulte a bula do produto sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para mais informações. Pacientes que estão tomando regimes para HCV contendo ritonavir devem continuar o tratamento conforme indicado. Monitorar o aumento de

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
			eventos adversos do medicamento HCV ou Paxlovid® com o uso concomitante (vide item 8. Posologia e Modo de usar).
Produtos fitoterápicos	Erva de São João (*Hypericum perforatum*)	↓ nirmatrelvir/ritonavir	A coadministração é contraindicada devido à perda potencial de resposta virológica e possível resistência (vide item 4. Contraindicações).
Inibidores da HMG-CoA redutase	lovastatina, sinvastatina	↑ lovastatina ↑ sinvastatina	A coadministração é contraindicada devido ao potencial para miopatia, incluindo rabdomiólise (vide item 4. Contraindicações). Descontinue o uso de lovastatina e sinvastatina pelo menos 12 horas antes do início do Paxlovid®, durante os 5 dias de tratamento com Paxlovid® e durante 5 dias após completar Paxlovid®.
	atorvastatina, rosuvastatina[a]	↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina	Considere a descontinuação temporária de atorvastatina e rosuvastatina durante o tratamento com Paxlovid®. A atorvastatina e a rosuvastatina não precisam ser mantidas antes ou depois de completar Paxlovid®.
Contraceptivo hormonal	etinilestradiol	↓ etinilestradiol	Um método contraceptivo adicional não hormonal deve ser considerado durante os 5 dias de tratamento com Paxlovid® e até um ciclo menstrual após a interrupção do Paxlovid®.
Imunossupressores	voclosporina	↑ voclosporina	A coadministração é contraindicada devido ao potencial de nefrotoxicidade aguda e/ou crônica) (vide item 4. Contraindicações).
	Inibidores de calcineurina: ciclosporina, tacrolimo Inibidores de mTOR: everolimo, sirolimo	↑ ciclosporina ↑ tacrolimo ↑ everolimo ↑ sirolimo	Evite o uso concomitante de inibidores de calcineurina e inibidores de mTOR durante o tratamento com Paxlovid®. Recomenda-se, durante e após o tratamento com Paxlovid®, o ajuste da dose do imunossupressor e a monitorização próxima e regular das concentrações do imunossupressor e das reações adversas associadas ao imunossupressor. Consulte a bula do produto imunossupressor individual e as diretrizes mais recentes para obter mais informações e obter consulta especializada de um grupo multidisciplinar (vide item 5. Advertências e Precauções).

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Inibidores da Janus quinase (JAK)	tofacitinibe	↑ tofacitinibe	Recomenda-se o ajuste da dose de tofacitinibe. Consulte a bula do produto tofacitinibe para obter mais informações.
	upadacitinibe	↑ upadacitinibe	As recomendações posológicas para a coadministração de upadacitinibe com Paxlovid® dependem da indicação de upadacitinibe. Consulte a bula do produto upadacitinibe para obter mais informações.
Agonista de receptores beta-adrenérgicos de ação prolongada	salmeterol	↑ salmeterol	Evite o uso concomitante com Paxlovid®. A combinação pode resultar em risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares associados a salmeterol, incluindo prolongamento do QT, palpitações e taquicardia sinusal.
Inibidor da proteína de transferência de triglicerídeos microssomais (PTTM)	lomitapida	↑ lomitapida	A coadministração é contraindicada devido ao potencial de hepatotoxicidade e reações adversas gastrointestinais (vide item 4. Contraindicações).
Medicamentos para enxaqueca	eletriptana	↑ eletriptana	A coadministração de eletriptana dentro de pelo menos 72 horas após Paxlovid® é contraindicada devido ao potencial de reações adversas graves, incluindo eventos cardiovasculares e cerebrovasculares (vide item 4. Contraindicações).
	ubrogepanto	↑ ubrogepanto	A coadministração de ubrogepanto com Paxlovid® é contraindicada devido ao potencial de reações adversas graves (vide item 4. Contraindicações).
	rimegepanto	↑ rimegepanto	Evite o uso concomitante com Paxlovid®.
Antagonistas dos receptores de mineralocorticoides	finerenona	↑ finerenona	A coadministração é contraindicada devido ao potencial de reações adversas graves, incluindo hipercalemia, hipotensão e hiponatremia (vide item 4. Contraindicações).
Antagonistas dos receptores muscarínicos	darifenacina	↑ darifenacina	A dose diária de darifenacina não deve exceder 7,5 mg quando coadministrada com Paxlovid®. Consulte a bula do produto darifenacina para obter mais informações.

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Analgésicos narcóticos	fentanila, hidrocodona, oxicodona, meperidina	↑ fentanila ↑ hidrocodona, ↑ oxicodona, ↑ meperidina	Recomenda-se monitoramento cuidadoso de efeitos terapêuticos e adversos (incluindo potencial depressão respiratória fatal) quando a fentanila, hidrocodona, oxicodona ou meperidina é administrada de modo concomitante com o Paxlovid®. Se o uso concomitante com Paxlovid® for necessário, considere uma redução da dosagem do analgésico narcótico e monitore os pacientes de perto em intervalos frequentes. Consulte a bula do produto individual para obter mais informações.
	metadona	↓ metadona	Monitore pacientes mantidos em metadona de perto quanto a evidências de efeitos de abstinência e ajuste a dose de metadona de acordo.
Agentes neuropsiquiátricos (antipsicóticos atípicos)	aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina, iloperidona, lumateperona, pimavanserina	↑ aripiprazol, ↑ brexpiprazol, ↑ cariprazina, ↑ iloperidona, ↑ lumateperona, ↑ pimavanserina	Recomenda-se o ajuste da dose de aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina, iloperidona, lumateperona e pimavanserina. Consulte a bula do produto individual para obter mais informações.
Agentes neuropsiquiátricos (antagonistas do receptor de orexina)	daridorexanto, suvorexanto	↑ daridorexanto, ↑ suvorexanto	Evite o uso concomitante com Paxlovid®.
Analgésico não opioide (bloqueador seletivo dos canais de sódio Nav1.8)	suzetrigina	↑ suzetrigina e metabólito ativo M6-SUZ	A coadministração é contraindicada devido ao potencial de reações adversas graves e/ou fatais à suzetrigina (vide item 4. Contraindicações).
Agentes de hipertensão pulmonar [(inibidores de Fosfodiesterase (PDE5)]	sildenafila	↑ sildenafila	A coadministração de sildenafila com Paxlovid® é contraindicada devido ao potencial para eventos adversos associados ao sildenafila, incluindo anomalias visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope (vide item 4. Contraindicações).
	tadalafila	↑ tadalafila	Evite o uso concomitante de tadalafila com Paxlovid®.

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Agentes de hipertensão pulmonar (estimuladores de GCs)	riociguate	↑ riociguate	É recomendado ajuste de dose para riociguate. Consulte a bula do produto riociguate para obter mais informações.
Agentes de disfunção erétil (inibidores de PDE5)	avanafila	↑ avanafila	Não use Paxlovid® com avanafila porque um regime de dosagem de avanafila seguro e eficaz não foi estabelecido.
	sildenafila tadalafila vardenafila	↑ sildenafila ↑ tadalafila ↑ vardenafila	É recomendado ajuste de dose para sildenafila, tadalafila ou vardenafila cm Paxlovid®. Consulte a bula do produto individual para obter mais informações.
Antagonistas de opioides	naloxegol	↑ naloxegol	A coadministração é contraindicada devido ao potencial de sintomas de abstinência de opioides (vide item 4. Contraindicações).
Agonista do receptor do ácido retinoico	palovaroteno	↑ palovaroteno	Evite o uso concomitante com Paxlovid®.
Sedativos/ hipnóticos	triazolam, midazolam oral[a]	↑ triazolam ↑ midazolam	Coadministração contraindicada devido ao potencial para depressão respiratória e sedação extremas (vide item 4. Contraindicações).
	buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ sedativo/hipnótico	Uma diminuição da dose pode ser necessária para esses medicamentos quando coadministrados com Paxlovid® e monitoramento de eventos adversos.
	midazolam (administrado por via parenteral)	↑ midazolam	A coadministração do midazolam (parenteral) deve ser feita em um contexto que garanta monitoramento clínico de perto e gerenciamento médico adequado em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. A redução de dosagem para o midazolam deve ser considerada, especialmente se mais de uma única dose de midazolam for administrada. Consulte a bula do produto midazolam para mais informações.
Agonista do receptor de serotonina 1A/antagonista do receptor de serotonina 2A	flibanserina	↑ flibanserina	A coadministração é contraindicada devido ao potencial de hipotensão, síncope e depressão do SNC (vide item 4. Contraindicações).

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Efeito na concentração	Comentários clínicos
Antagonistas do receptor de vasopressina	tolvaptano	↑ tolvaptano	A coadministração é contraindicada devido ao potencial de desidratação, hipovolemia e hipercalemia (vide item 4. Contraindicações).

a. Vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas, estudos de interações medicamentosas conduzidos com nirmatrelvir/ritonavir.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Paxlovid® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Paxlovid® pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas:
nirmatrelvir: Comprimido revestido rosa, oval, com uma dimensão de aproximadamente 17,6 mm de comprimento e 8,6 mm de largura, gravado com 'PFE' de um lado e '3CL' do outro lado.
ritonavir: Comprimido revestido branco a esbranquiçado, em forma de cápsula, com uma dimensão de aproximadamente 17,1 mm de comprimento e 9,1 mm de largura, gravado com 'H' de um lado e 'R9' do outro lado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Paxlovid® é composto por compridos de nirmatrelvir embalados com comprimidos de ritonavir.

O nirmatrelvir deve ser coadministrado com o ritonavir. A falha na coadministração correta de nirmatrelvir com ritonavir pode resultar em níveis plasmáticos de nirmatrelvir insuficientes para atingir o efeito terapêutico desejado.

Posologia
A dosagem recomendada em pacientes adultos é de 300 mg de nirmatrelvir (dois comprimidos de 150 mg) com 100 mg de ritonavir (um comprimido de 100 mg), todos tomados juntos por via oral duas vezes ao dia, durante 5 dias. Paxlovid® deve ser administrado assim que possível após o diagnóstico de COVID-19 ter sido feito e no prazo de 5 dias do início dos sintomas. A conclusão do curso de tratamento completo de 5 dias é recomendada mesmo que o paciente precise de hospitalização devido a COVID-19 grave ou crítica após começar o tratamento com Paxlovid®.

Se o paciente perder uma dose do Paxlovid® dentro de 8 horas da hora usual, o paciente deverá tomá-la assim que possível e retomar o cronograma de dosagem normal. Se o paciente perder uma dose por mais de 8 horas, o paciente não deverá tomar a dose perdida e, em vez disso, deverá tomar a próxima dose no horário normal agendado. O paciente não deve dobrar a dose para compensar uma dose perdida.

Seleção de pacientes
As seguintes condições médicas ou outros fatores colocam pacientes adultos em alto risco de progressão para COVID-19 grave:

- Idade avançada (por exemplo, 60 anos de idade ou mais)
- Obesidade ou sobrepeso [por exemplo, índice de massa corporal (IMC) >25 kg/m^2]
- Tabagista atual
- Doença renal crônica
- Diabetes
- Doença imunossupressora ou tratamento imunossupressor
- Doença cardiovascular (incluindo doença cardíaca congênita) ou hipertensão
- Doença pulmonar crônica [por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma (moderada a grave), doença pulmonar intersticial, fibrose cística e hipertensão pulmonar]

- Doença falciforme
- Distúrbios do neurodesenvolvimento (por exemplo, paralisia cerebral, síndrome de Down) ou outras condições que conferem complexidade médica (por exemplo, síndromes genéticas ou metabólicas e anomalias congênitas graves)
- Câncer ativo
- Dependência tecnológica relacionada ao tratamento médico não referente à COVID-19 (por exemplo, traqueostomia, gastrostomia ou ventilação por pressão positiva)

Outras condições ou fatores médicos (por exemplo, raça ou etnia) também podem colocar pacientes individuais em alto risco de progressão para COVID-19 grave e o uso aprovado do Paxlovid® não está limitado aos fatores ou às condições médicas listados acima. Profissionais de saúde devem considerar o risco benefício para um paciente individual.

Populações especiais

População pediátrica
A segurança e a eficácia do Paxlovid® não foram estudadas em pacientes menores de 18 anos de idade.

Insuficiência renal
Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve (TFG ≥60 a <90 mL/min).

Em pacientes com insuficiência renal moderada (TFG ≥30 a <60 mL/min), a dose do Paxlovid® deve ser reduzida para nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg duas vezes ao dia, por 5 dias.

Paxlovid® não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG <30 mL/min) até que mais dados estejam disponíveis; a dosagem adequada para pacientes com insuficiência renal grave não foi determinada (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência hepática
Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve (Classe Child-Pugh A) ou moderada (Classe Child-Pugh B).

Nenhum dado farmacocinético ou de segurança estão disponíveis com relação ao uso de nirmatrelvir ou ritonavir em pacientes com insuficiência hepática grave (Classe Child-Pugh C); portanto, Paxlovid® não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

População gravemente imunocomprometida
Existem dados limitados disponíveis sobre a duração do tratamento em pacientes gravemente imunocomprometidos (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Terapia concomitante com esquema contendo ritonavir ou cobicistate
Nenhum ajuste de dose é necessário; a dose do Paxlovid® é de 300 mg/100 mg duas vezes ao dia por 5 dias.

Pacientes diagnosticados com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou pelo vírus da hepatite C (HCV) que estão recebendo esquema contendo ritonavir ou cobicistate devem continuar o tratamento conforme indicado.

Método de administração
Para uso oral.

Paxlovid® pode ser tomado com ou sem alimentos (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas). Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não mastigados, partidos ou triturados.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
A segurança do Paxlovid® foi baseada em dados de três estudos de Fase 2/3 randomizados, controlados por placebo em participantes adultos de 18 anos de idade ou mais (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas):

- O Estudo C4671005 (EPIC-HR) e o Estudo C4671002 (EPIC-SR) investigaram o Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) a cada 12 horas por 5 dias em participantes sintomáticos com um diagnóstico confirmado em laboratório de infecção por SARS-CoV-2. Os participantes precisavam apresentar COVID-19 leve a moderada na avaliação inicial.
- O Estudo C4671006 (EPIC-PEP) investigou o Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) a cada 12 horas por 5 ou 10 dias em contato familiar assintomático de indivíduos com um diagnóstico recente de infecção por SARS-CoV-2. Os participantes precisavam ter um resultado negativo para SARS-CoV-2 na avaliação inicial.

Nos três estudos, 3.515 participantes receberam uma dose de Paxlovid® e 2.585 participantes receberam uma dose de placebo. As reações adversas mais comuns (≥1% de incidência no grupo de Paxlovid® e ocorrendo a uma frequência maior que no grupo de placebo) foram disgeusia (5,9% e 0,4%, respectivamente), diarreia (2,9% e 1,9%, respectivamente) e mialgia (1% e < 1%).

Resumo tabulado de reações adversas ao medicamento (RAMs)
As reações adversas ao medicamento na Tabela 10 são listadas abaixo pela classe de sistema de órgãos.

Tabela 10. Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) por Classe de Sistema de Órgãos e Categoria de Frequência do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) listados em ordem de gravidade médica decrescente ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e Classe de Sistema de Órgãos (SOC).

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito Rara <1/10.000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir de dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade*	Anafilaxia*		
Distúrbios do sistema nervoso		Disgeusia[a] Cefaleia[a]				
Distúrbios vasculares			Hipertensão*			
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia[a] Náusea*	Vômitos[a] Dor abdominal*			
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo				Necrólise epidérmica tóxica* Síndrome de Stevens-Johnson*		
Distúrbios gerais e situação no local de administração				Mal-estar*		

* Reação adversa ao medicamento (RAM) identificada pós-comercialização.
a. Ocorrendo com uma frequência ≥1% no grupo do Paxlovid® e a uma frequência maior que no grupo de placebo e/ou provavelmente associado ao Paxlovid® baseado nos dados disponíveis e na avaliação de causalidade.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O tratamento de superdosagem com o Paxlovid® deve consistir em medidas de suporte gerais, incluindo o monitoramento de sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. Não existe um antídoto específico para a superdosagem de Paxlovid®.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0496

Comprimido revestido de nirmatrelvir
Produzido por:
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Freiburg Im Breisgau – Alemanha

Comprimido revestido de ritonavir
Produzido por:
M/s. Hetero Labs Limited, Unit-III
Telangana - Índia

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

CDS27_v1

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
13/08/2026	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2026	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2026	BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS BULA DO PACIENTE • 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	150 MG COM REV + 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20 + 10
08/07/2026	0672339269	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2026	0672339269	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2026	BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE • 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA • 4. CONTRAINDICAÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR BULA DO PACIENTE • 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	150 MG COM REV + 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20 + 10
01/10/2025	1312832258	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2025	1312832258	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	150 MG COM REV + 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20 + 10
12/08/2025	1038929253	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2025	1038929253	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • CONTRAINDICAÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	150 MG COM REV + 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20 + 10
08/07/2025	0892624256	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/01/2024	0090595246	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	04/06/2025	• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	150 MG COM REV + 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20 + 10

29/04/2025	578920255	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2025	578920255	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 MG COM REV + 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20 + 10
26/08/2024	1171027249	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2024	1171027249	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • CONTRAINDICAÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	150 MG COM REV + 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20 + 10
24/06/2024	0855311240	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2024	0855311240	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 MG COM REV + 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20 + 10
24/05/2024	0697411249	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2024	0697411249	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	150 MG COM REV + 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20 + 10
13/03/2024	0307706249	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2024	0307706249	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	150 MG COM REV + 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20 + 10
24/01/2024	0090572246	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/01/2024	0090572246	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	150 MG COM REV + 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20 + 10

							• RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS		
11/01/2024	0037576241	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	27/12/2022	5098081225	11306 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO	29/12/2023	• VERSÃO INICIAL	VP/VPS	150 MG COM REV + 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20 + 10