

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Paxlovid 150 mg + 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje rožinėje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg nirmatrelviro.
Kiekvienoje baltoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg ritonaviro.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje rožinėje nirmatrelviro 150 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 176 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Nirmatrelviras

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Rožinė, ovali, maždaug 17,6 mm ilgio ir 8,6 mm pločio, vienoje pusėje įspausta „PFE“, o kitoje – „3CL“.

Ritonaviras

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Baltos arba balkšvos kapsulės formos tabletės, maždaug 17,1 mm ilgio ir 9,1 mm pločio, vienoje pusėje įspausta „H“, o kitoje – „R9“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Paxlovid skirtas koronaviruso 2019 sukeltos ligos (COVID-19) gydymui suaugusiems, kuriems nereikia papildomos deguonies terapijos ir kuriems kyla didesnė progresavimo į sunkios eigos COVID-19 rizika (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 300 mg nirmatrelviro (dvi 150 mg tabletės) su 100 mg ritonaviro (viena 100 mg tabletė), visas tabletes kas 12 valandų vartojant per burną kartu, gydymą tęsiant 5 paras. Paxlovid reikia pradėti vartoti kuo greičiau po COVID-19 diagnozės nustatymo ir per 5 paras nuo simptomų pradžios. Rekomenduojama užbaigti visą 5 parų gydymo kursą, netgi jeigu pacientą reikėjo hospitalizuoti dėl sunkios arba kritinės formos COVID-19 po gydymo Paxlovid pradžios.

Jeigu pacientas praleido Paxlovid dozę ir nuo įprasto vartojimo laiko praėjo ne daugiau kaip 8 valandos, praleistą dozę reikia suvartoti kiek galima greičiau, o kitą dozę vartoti įprastu grafiku.

Jeigu pacientas praleido dozę ir nuo įprasto vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 8 valandos, praleistos dozės vartoti nereikia, o tiesiog suvartoti kitą dozę įprastu laiku. Pacientui negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Ypatingosios populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai (aGFG nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai (aGFG nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min), Paxlovid dozę reikia sumažinti iki 150 mg nirmatrelviro / 100 mg ritonaviro kas 12 valandų, gydymą tęsiant 5 paras, tam kad išvengti per didelės ekspozicijos (šis dozės koregavimas nebuvo kliniškai patikrintas). Paxlovid negalima vartoti pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi [aGFG < 30 ml/min, įskaitant hemodializuojamus pacientus, sergančius galutinės stadijos inkstų liga (GSIL)] (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Specialus įspėjimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu

Paros lizdinėje kortelėje yra dvi atskiros dalys, kiekvienoje iš jų yra dvi nirmatrelviro tabletės ir viena ritonaviro tabletė, kas atitinka standartinę paros dozavimą. Todėl esant vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui pacientus reikia perspėti, kad reikia vartoti tik vieną nirmatrelviro tabletę su ritonaviro tablete kas 12 valandų.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi lengvai (A klasė pagal Child-Pugh) arba vidutiniškai (B klasė pagal Child-Pugh), Paxlovid dozės koreguoti nereikia. Paxlovid negalima vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi (C klasė pagal Child-Pugh) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Vartojimas kartu su gydymu, kurio sudėtyje yra ritonaviras arba kobicistatas

Paxlovid dozės koreguoti nereikia.

Pacientai, kuriems nustatyta žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) arba hepatito C viruso (HCV) infekcija ir kuriems taikomas gydymas, kurio sudėtyje yra ritonaviras arba kobicistatas, turi tęsti jiems skirtą gydymą.

Vaikų populiacija

Paxlovid saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Nirmatrelvirą reikia vartoti kartu su ritonaviru. Nesilaikant nurodymų nirmatrelvirą vartoti kartu su ritonaviru, plazmoje susidariusios šios veikliosios medžiagos koncentracijos neužteks pageidaujamaam terapiniam poveikiui pasiekti.

Paxlovid galima vartoti su maistu arba be maisto (žr. 5.2 skyrių). Tabletes reikia nuryti visas, jų negalima kramtyti, skaldyti arba trinti, kadangi šiuo metu duomenų nėra.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Toliau nurodytas vaistinių preparatų sąrašas yra orientacinis ir nėra išsamus visų vaistinių preparatų, draudžiamų vartoti kartu su Paxlovid, sąrašas.

Vaistiniai preparatai, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių koncentracijos plazmoje padidėjimas susijęs su sunkiomis ir (arba) gyvybei pavojingomis reakcijomis.

- Alfa1 adrenoreceptorių blokatoriai: alfuzozinas
- Antistenokardinis vaistinis preparatas: ranolazinas
- Antiaritminiai vaistiniai preparatai: dronedaronas, propafenonas, chinidinas
- Priešvėžiniai vaistiniai preparatai: neratinibas, venetoklaksas
- Antipodagrinis vaistinis preparatas: kolchicinas
- Antihistamininiai vaistiniai preparatai: terfenadinas
- Antipsichoziniai vaistiniai preparatai /neuroleptikai: lurazidonas, pimoizidas, kvetiapienas
- Vaistai nuo gerybinės prostatos hiperplazijos: silodozinas
- Širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys vaistiniai preparatai: eplerenonas, ivabradinas
- Skalsių dariniai: dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas
- Virškinimo trakto peristaltiką veikiančios medžiagos: cisapridas
- Imunosupresantai: voklosporinas
- Lipidus modifikuojančios medžiagos:
 - o HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai: lovastatinas, simvastatinas
 - o Mikrosominių trigliceridų pernašos baltymo (angl. MTTP) inhibitorius: lomitapidas
- Antimigreniniai vaistiniai preparatai: eletriptanas
- Mineralokortikoidų receptorių antagonistai: finerenonas
- Neuropsichiatriniai preparatai: kariprazinas
- Opioidų antagonistai: naloksegolas
- FDE5 inhibitoriai: avanafilis, sildenafilis, tadalafilis, vardenafilis
- Raminamieji ir/ar migdomieji vaistiniai preparatai: klorazepatas, diazepamas, estazolamas, flurazepamas, per burną vartojamas midazolamas ir triazolamas
- Vazopresino receptorių antagonistai: tolvaptanas

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs CYP3A induktoriai, reikšmingai mažinantys nirmatrelviro ir ritonaviro plazmos koncentracijas, galimai susiję su virusologinio atsako praradimu ir galimu atsparumu.

- Antibiotikai: rifampicinas, rifapentinas
- Priešvėžiniai vaistiniai preparatai: apalutamidas, enzalutamidas
- Antiepilepsiniai vaistiniai preparatai: karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, primidonas
- Cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus stiprikiai: lumakaftoras / ivakaftoras
- Augaliniai preparatai: paprastoji jonažolė (*Hypericum perforatum*)

Dėl neseniai nutraukto CYP3A induktoriaus uždelsto poveikio, Paxlovid draudžiama pradėti vartoti iškart, kai nutraukiamas CYP3A4 induktorių vartojimas (žr. 4.5 skyrių).

Nustatant tinkamą gydymo Paxlovid pradžios laiką reikia apsvarstyti daugiadisciplinio konsiliumo (pvz., dalyvaujant gydytojams ir klinikinės farmakologijos specialistams) galimybę, atsižvelgiant į uždelstą neseniai nutraukto CYP3A induktoriaus poveikį ir poreikį pradėti vartoti Paxlovid per 5 paras nuo simptomų pradžios.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sunkių nepageidaujamų reakcijų rizika dėl sąveikos su kitais vaistiniais preparatais

Vaistinių preparatų sąveikai (VPS) suvaldyti didelės rizikos grupei priklausantiems COVID-19 sergantiems pacientams, vienu metu vartojantiems daug vaistinių preparatų, gali reikėti imtis sudėtinių priemonių ir visapusiškai suvokti sąveikos su visais kartu vartojamais vaistiniais preparatais pobūdį ir reikšmę. Tam tikriems pacientams VPS suvaldyti reikia apsvarstyti daugiadisciplinio konsiliumo (pvz., dalyvaujant gydytojams ir klinikinės farmakologijos specialistams) galimybę, ypač jeigu kartu skiriamų vaistų vartojimas pristabdomas, sumažinama jų dozė arba būtina stebėti dėl šalutinio poveikio.

Paxlovid poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Pradėjus vartoti Paxlovid, CYP3A inhibitorių, pacientams, vartojantiems vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami CYP3A, arba pradėdant vartoti vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami CYP3A pacientams, jau vartojantiems Paxlovid, gali padidėti vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP3A, koncentracijos plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Paxlovid skyrimas kartu su kalcineurino inhibitoriais ir žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) inhibitoriais

Šiai sudėtingai situacijai suvaldyti reikalingas daugiadisciplinis konsiliumas (pvz., dalyvaujant gydytojams, gydymo imunosupresantais specialistams ir (arba) klinikinės farmakologijos specialistams) atidžiai ir reguliariai stebint imunosupresanto koncentracijas kraujyje ir koreguojant imunosupresantų dozę pagal naujausias gaires (žr. 4.5 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis Paxlovid

Pradėjus vartoti CYP3A slopinančių arba skatinančių vaistinių preparatų, gali atitinkamai padidėti arba sumažėti Paxlovid koncentracija.

Dėl šios sąveikos gali:

- atsirasti kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų su sunkiais, gyvybei pavojingais arba mirtiniais reiškiniais dėl padidėjusios kartu vartojamų vaistinių preparatų ekspozicijos;
- atsirasti kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų dėl padidėjusios Paxlovid ekspozicijos;
- dingti Paxlovid terapinis poveikis ir gali išsivystyti atsparumas virusams.

1 lentelėje nurodyti vaistiniai preparatai, kuriuos draudžiama vartoti kartu su nirmatrelviru / ritonaviru ir išvardyta galima reikšminga sąveika su kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių). Galimos sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tikimybę reikia apsvarstyti prieš pradėdant gydymą Paxlovid ir jo metu; kartu vartojamus vaistinius preparatus reikia peržiūrėti gydymo Paxlovid metu ir pacientą reikia stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų, susijusių su kartu vartojamais vaistiniais preparatais.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gauta pranešimų apie pasireiškusią anafilaksiją, padidėjusio jautrumo reakcijas ir sunkias odos reakcijas (įskaitant toksinę epidermio nekrolizę ir Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą), vartojant Paxlovid (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus kliniškai reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos arba anafilaksijos požymiams ir simptomams, nedelsdami nutraukite Paxlovid vartojimą ir pradėkite skirti tinkamą medicininį gydymą ir (arba) palaikomąją priežiūrą.

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Nėra klinikinių duomenų apie pacientus, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi (įskaitant pacientus, sergančius GSIL). Remiantis farmakokinetikos duomenimis (žr. 5.2 skyrių), pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi, vartojant Paxlovid galima per didelė ekspozicija su toksiniu poveikiu. Šiuo metu rekomendacijos dėl dozės koregavimo negali būti pateiktos, nes nebaigtas tam skirtas tyrimas. Todėl Paxlovid negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min, įskaitant hemodializuojamus pacientus, sergančius GSIL).

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Nėra farmakokinetikos ar klinikinių duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Todėl Paxlovid negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

Toksinis poveikis kepenims

Pacientams, vartojusiems ritonavirą, pasireiškė kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, kliniškai pasireiškiantis hepatitas ir gelta, todėl Paxlovid skirti pacientams, jau sirgusiems kepenų ligomis, kurių kepenų fermentų tyrimų rezultatai buvo nukrypę nuo normos arba sirgusiems hepatitu, reikia atsargiai.

Padidėjęs kraujospūdis

Gydymo Paxlovid metu buvo pranešta apie hipertenzijos atvejus, paprastai nesunkius ir trumpalaikius. Ypatingą dėmesį, įskaitant reguliarių kraujospūdžio stebėjimą, reikia skirti senyviems pacientams, nes jiems yra didesnė sunkių hipertenzijos komplikacijų rizika.

Atsparumo ŽIV-1 išsivystymo rizika

Nirmatrelviras skiriamas kartu su ritonaviru, todėl kyla rizika, kad asmenims, sergantiems nekontroliuojama arba nediagnozuota ŽIV-1 infekcija, išsivystys ŽIV-1 padermės, atsparios ŽIV proteazės inhibitoriams.

Pagalbinės medžiagos

Nirmatrelviro tablečių sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Nirmatrelviro ir ritonaviro tabletėse yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis Paxlovid

Nirmatrelviras ir ritonaviras yra CYP3A substratai.

Paxlovid skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie sužadina CYP3A, gali sumažėti nirmatrelviro ir ritonaviro koncentracija plazmoje ir gali sumažėti Paxlovid terapinis poveikis.

Paxlovid skiriant kartu su vaistiniu preparatu, kuris slopina CYP3A4, gali padidėti nirmatrelviro ir ritonaviro koncentracijos plazmoje.

Paxlovid poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Vaistiniai preparatai, kurie yra CYP3A4 substratai

Paxlovid (nirmatrelviras / ritonaviras) yra stiprus CYP3A inhibitorius, kurį vartojant padidėja vaistinių preparatų, kurie daugiausiai metabolizuojami CYP3A, koncentracijos plazmoje. Todėl nirmatrelviro / ritonaviro draudžiama vartoti su vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje susijusi su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais (žr. 1 lentelę). Skyrimą kartu su kitais CYP3A4 substratais, galinčiais sukelti reikšmingą sąveiką, galima apsvarstyti tik tuomet, jeigu nauda didesnė už riziką (žr. 1 lentelę).

Vaistiniai preparatai, kurie yra CYP2D6 substratai

Remiantis *in vitro* tyrimais, ritonavirui būdingas didelis afiniškumas įvairiems citochromo (CYP) P450 izofermentams ir jis gali slopinti oksidaciją šia eilės tvarka: CYP3A4 > CYP2D6. Kartu skiriant Paxlovid ir kitų vaistinių preparatų, kurie yra CYP2D6 substratai, gali padidėti CYP2D6 substrato koncentracija.

Vaistiniai preparatai, kurie yra P-glikoproteino substratai

Paxlovid taip pat būdingas didelis afiniškumas P-glikoproteinui (P-gp) ir jis slopina šį nešiklį; todėl skiriant kartu reikia elgtis atsargiai. Reikia atidžiai stebėti vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą bei atitinkamai pritaikyti dozės mažinimą arba vengti skirti kartu.

Paxlovid gali skatinti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19 vykdomą gliukuronizaciją bei oksidaciją taip didinant kai kurių vaistinių preparatų, metabolizuojamų šiais būdais, biotransformaciją, todėl gali sumažėti tokių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija ir dėl to sumažėti ar sutrumpėti jų terapinis poveikis.

Remiantis *in vitro* tyrimais, kliniškai reikšmingos nirmatreloviro koncentracijos gali slopinti MDR1 ir OATP1B1.

Skirtieji vaistinių preparatų sąveikos tyrimai, atlikti su Paxlovid, rodo, kad vaistinių preparatų sąveiką visų pirma sukelia ritonaviras. Todėl Paxlovid taikomi vaistinių preparatų sąveikos su ritonaviru duomenys.

1 lentelėje pateiktas orientacinis vaistinių preparatų sąrašas, kuris nelaikytinas išsamiu visų vaistinių preparatų, kurie draudžiami ar gali sąveikauti su nirmatreloviru / ritonaviru, sąrašu.

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
Alfa ₁ -adrenoreceptorių blokatoriai	↑alfuzozinas	Padidėjus alfuzozino koncentracijai plazmoje, gali kilti sunki hipotenzija, todėl jį vartoti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
	↑tamsulozinas	Tamsulozinas yra ekstensyviai metabolizuojamas, daugiausia CYP3A4 ir CYP2D6, kuriuos abu slopina ritonaviras. Reikia vengti skirti kartu su Paxlovid.
Amfetamino dariniai	↑amfetaminas	Manoma, kad ritonaviras, vartojamas didelėmis dozėmis ankstesne forma kaip antiretrovirusinis vaistinis preparatas, tikriausiai slopina CYP2D6, todėl gali padidėti amfetamino ir jo darinių koncentracijos. Jeigu šie vaistiniai preparatai vartojami kartu su Paxlovid, rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamas poveikis.
Analgetikai	↑buprenorfinas (57 %, 77 %)	Buprenorfino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracijos plazmoje padidėjimas kliniškai reikšmingų farmakodinamikos pokyčių pacientų, kuriems išsivystė tolerancija opioidams, populiacijai nesukėlė. Todėl buprenorfino dozės šiuos vaistinius preparatus vartojant kartu keisti nebūtina.
	↑fentanilis, ↑oksikodonas	Ritonaviras slopina CYP3A4, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti šių narkotinių analgetikų koncentracijos plazmoje. Jei kartu su Paxlovid vartoti būtina, apsvarstykite galimybę sumažinti

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		šių narkotinių analgetikų dozę ir atidžiai stebėkite terapinį ir nepageidaujamą poveikį (įskaitant kvėpavimo slopinimą). Daugiau informacijos ieškokite konkretaus vaistinio preparato PCS.
	↓metadonas (36 %, 38 %)	Skiriant kartu su ritonaviru, vartojamu farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, gali reikėti padidinti metadono dozę dėl gliukuronizacijos sužadinimo. Atsižvelgiant į paciento klinikinį atsaką į gydymą metadonu, reikia apsvarstyti, ar reikia koreguoti dozę.
	↓morfinas	Kartu skiriant ritonaviro, vartojamo farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, dėl gliukuronizacijos sužadinimo gali sumažėti morfino koncentracija.
	↑petidinas	Skiriant kartu gali sustiprėti arba pailgėti opioidų poveikis. Jeigu būtina vartoti kartu, apsvarstykite galimybę sumažinti petidino dozę. Stebėkite dėl kvėpavimo slopinimo ir sedacijos.
	↓piroksikamas	Sumažėjusi piroksikamo ekspozicija, nes Paxlovid sužadina CYP2C9.
Antisteno-kardiniai vaistiniai preparatai	↑ranolazinas	Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikėtina, kad padidės ranolazino koncentracija. Vartoti kartu su ranolazinu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Antiaritminiai vaistiniai preparatai	↑amjodaronas ↑flekainidas	Atsižvelgiant į reikšmingo amjodarono ar flekainido ekspozicijos padidėjimo ir su tuo susijusių nepageidaujamų reiškinių riziką, vartoti kartu negalima, nebent yra galimybė gauti daugiadisciplinę konsultaciją, kad saugiai valdyti situaciją.
	↑digoksinas	Šią sąveiką gali lemti P-gp sąlygojamo digoksino ištekėjimo modifikavimas, kai ritonaviras, vartojamas farmakokinetikos stipriklio dozėmis. Tikėtina, kad padidės digoksino koncentracija. Jeigu įmanoma, stebėkite digoksino koncentraciją ir jo saugumą bei veiksmingumą.
	↑dizopiramidas	Ritonaviras gali padidinti dizopiramido koncentraciją plazmoje, todėl gali padidėti nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip širdies aritmijos, rizika. Reikia būti atsargiems, taip pat rekomenduojama, jei

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		įmanoma, stebėti terapinę dizopiramido koncentraciją.
	↑dronedaronas, ↑propafenonas, ↑chinidinas	Manoma, kad vartojant kartu su ritonaviru gali padidėti dronedarono, propafenono ir chinidino koncentracijos plazmoje ir todėl jų vartoti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Antiašminiai vaistiniai preparatai	↓teofilinas (43 %, 32 %)	Skiriant kartu su ritonaviru, dėl CYP1A2 sužadinimo gali reikėti padidinti teofilino dozę.
Priešvėžiniai vaistiniai preparatai	↑abemaciclibas	Gali padidėti koncentracija serume dėl ritonaviro sukeliama CYP3A4 slopinimo. Reikia vengti skirti abemaciclibą ir Paxlovid kartu. Nusprendus, kad tokio vartojimo kartu išvengti negalima, žr. abemaciclibo PCS dėl dozės koregavimo rekomendacijų. Stebėkite dėl abemaciclibo NRV.
	↑afatinibas	Gali padidėti koncentracija serume dėl krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. <i>Breast Cancer Resistance Protein</i> , BCRP) ir ūminio P-gp slopinimo ritonaviru. AUC ir C _{max} padidėjimo apimtys priklauso nuo ritonaviro skyrimo laiko. Afatinibą su Paxlovid reikia skirti atsargiai (žr. afatinibo preparato charakteristikų santrauką [PCS]). Stebėkite dėl afatinibo nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV).
	↑apalutamidas	Apalutamidas yra vidutinio stiprumo arba stiprus CYP3A4 induktorius, dėl to gali sumažėti nirmatrelviro / ritonaviro ekspozicija ir gali išnykti virusologinis atsakas. Be to, skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti apalutamido koncentracija serume ir atsirasti sunkių šalutinių reiškinių, įskaitant traukulių priepuolius, galimybę. Paxlovid vartoti kartu su apalutamidu kontraindikuojama (žr. 4.3 skyrių).
	↑ceritinibas	Dėl ritonaviro sukeliama CYP3A ir P-gp slopinimo gali padidėti ceritinibo koncentracija serume. Ceritinibą su Paxlovid reikia skirti atsargiai. Žr. ceritinibo PCS dėl dozės koregavimo rekomendacijų. Stebėkite dėl ceritinibo NRV.

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	↑dazatinibas, ↑nilotinibas, ↑vinblastinas, ↑vinkristinas	Skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti koncentracija serume ir padidėti šalutinių reiškinių dažnis.
	↑enkorafenibas, ↑ivosidenibas	Skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti enkorafenibo arba ivosidenibo koncentracija serume, todėl gali padidėti toksinio poveikio rizika, įskaitant sunkių nepageidaujamų reiškinių (pvz., QT intervalo pailgėjimo) riziką. Reikia vengti kartu skirti enkorafenibą arba ivosidenibą. Jeigu manoma, kad nauda didesnė už riziką ir ritonavirą vartoti būtina, pacientus reikia atidžiai stebėti dėl saugumo.
	Enzalutamidas	Enzalutamidas yra stiprus CYP3A4 induktorius, todėl gali sumažėti Paxlovid ekspozicija, išnykti virusologinis atsakas ir atsirasti atsparumas. Enzalutamidą vartoti kartu su Paxlovid draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
	↑fostamatinibas	Skiriant fostamatinibą kartu su ritonaviru gali padidėti fostamatinibo metabolito R406 ekspozicija, todėl gali pasireikšti nuo dozės priklausomų nepageidaujamų reiškinių, pvz., toksinis poveikis kepenims, neutropenija, hipertenzija arba viduriavimas. Atsiradus tokių reiškinių, dėl dozės mažinimo rekomendacijų žr. fostamatinibo PCS.
	↑ibrutinibas	Dėl ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti ibrutinibo koncentracija serume, todėl gali sustiprėti toksinio poveikio rizika, įskaitant naviko lizės sindromo riziką. Reikia vengti skirti ibrutinibą ir ritonavirą kartu. Jeigu manoma, kad nauda didesnė už riziką ir ritonavirą vartoti būtina, sumažinkite ibrutinibo dozę iki 140 mg ir atidžiai stebėkite pacientą, ar nepasireiškia toksinis poveikis.
	↑neratinibas	Gali padidėti koncentracija serume dėl ritonaviro sukeliama CYP3A4 slopinimo. Neratinibą vartoti kartu su Paxlovid draudžiama dėl sunkių ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų, įskaitant toksinį poveikį kepenims, tikimybės (žr. 4.3 skyrių).

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	↑venetoklaksas	Dėl ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti venetoklakso koncentracija serume, todėl padidėja naviko lizės sindromo rizika vartojant pradinę dozę ir laipsniško dozės didinimo fazės metu, todėl tokį derinį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių ir venetoklakso PCS). Pacientams, kurie baigė laipsniško dozės didinimo fazę ir vartoja stabilią venetoklakso paros dozę, vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, venetoklakso dozę reikia sumažinti iki 100 mg arba mažiau (arba bent 75 %, jeigu jau buvo koreguota dėl kitų priežasčių).
Antikoagulantai	↑apiksabanas	Kartu vartojami P-gp ir stiprūs CYP3A4 inhibitoriai didina apiksabano koncentraciją kraujyje ir kraujavimo riziką. Dozės skyrimo rekomendacijos vartojant apiksabaną kartu su Paxlovid priklauso nuo apiksabano dozės. Jei apiksabano dozė yra po 5 mg arba po 10 mg du kartus per parą, apiksabano dozę reikia sumažinti 50 %. Pacientams, kurie jau vartoja po 2,5 mg apiksabano du kartus per parą, reikia vengti vartoti kartu su Paxlovid.
	↑dabigatranas (94 %, 133 %)*	Tikėtina, kad skiriant kartu su Paxlovid padidės dabigatrano koncentracija, todėl padidės kraujavimo rizika. Sumažinkite dabigatrano dozę arba venkite vartojimo kartu.
	↑rivaroksabanas (153 %, 53 %)	Dėl CYP3A ir P-gp slopinimo padidėja rivaroksabano koncentracija plazmoje ir sustiprėja farmakodinaminis poveikis, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Todėl rivaroksabaną vartojantiems pacientams Paxlovid skirti nerekomenduojama.
	varfarinas, ↑↓(S)-varfarinas (9 %, 9 %), ↓↔(R)-varfarinas (33 %)	Dėl CYP1A2 ir CYP2C9 sužadinimo skiriant su ritonaviru sumažėjo (R)-varfarino koncentracija, o (S)-varfarino farmakokinetinis poveikis buvo nežymus. Sumažėjus (R)-varfarino koncentracijai gali susilpnėti antikoaguliacinis poveikis, todėl varfariną skiriant kartu su ritonaviru rekomenduojama stebėti antikoaguliacijos parametrus.

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
Antiepilepsiniai vaistiniai preparatai	karbamazepinas*, fenobarbitalis, fenitoinas, primidonas	Karbamazepinas sumažina nirmatrelviro AUC ir C _{max} atitinkamai 55 % ir 43 %. Fenobarbitalis, fenitoinas ir primidonas yra stiprūs CYP3A4 induktoriai, dėl to gali sumažėti nirmatrelviro ir ritonaviro ekspozicija ir gali išnykti virusologinis atsakas. Karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną ir primidoną vartoti kartu su Paxlovid draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
	↑klonazepamas	Kartu su Paxlovid vartojant klonazepamo, gali prireikti mažinti klonazepamo dozę, taip pat rekomenduojamas klinikinis stebėjimas.
	↓divalproeksas, lamotriginas	Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, sužadina CYP2C9 vykdomą oksidaciją ir gliukuronizaciją, todėl tikėtina, kad dėl to gali sumažėti antiepilepsinių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje. Jeigu šie vaistiniai preparatai skiriami kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti koncentraciją serume arba terapinį poveikį.
Antikortikosteroidai	↑ketokonazolas (3,4 kartų, 55 %)	Ritonaviras slopina nuo CYP3A priklausomą ketokonazolo metabolizmą. Dėl padidėjusio virškinimo trakto bei kepenų nepageidaujamų reakcijų dažnio, skiriant kartu su ritonaviru reikia apsvarstyti ketokonazolo dozės sumažinimo galimybę.
Antidepresantai	↑amitriptilinas, fluoksetinas, imipraminas, nortriptilinas, paroksetinas, sertralinas	Manoma, kad ritonaviras, vartojamas didelėmis dozėmis ankstesne forma kaip antiretrovirusinis vaistinis preparatas, slopina CYP2D6, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti imipramino, amitriptilino, nortriptilino, fluoksetino, paroksetino arba sertralino koncentracijos. Jeigu šie vaistiniai preparatai skiriami kartu su antiretrovirusinėmis ritonaviro dozėmis, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.
Antipodagriniai vaistiniai preparatai	↑kolchicinas	Tikėtina, kad skiriant kartu su ritonaviru padidės kolchicino koncentracija. Pacientams, gydytiems kolchicinu ir ritonaviru, gauta pranešimų apie pavojingą gyvybei ir mirtiną vaistinių preparatų sąveiką (dėl CYP3A4 ir P-gp slopinimo).

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		Kolchiciną vartoti kartu su Paxlovid draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Vaistiniai preparatai nuo HCV	↑glekapreviras / pibrentasviras	Dėl ritonaviro sukeliama P-gp, BCRP ir OATP1B slopinimo gali padidėti koncentracijos serume. Dėl didesnės ALT aktyvumo padidėjimo rizikos, susijusios su padidėjusia glekapreviro ekspozicija, glekapreviro / pibrentasviro skirti kartu su Paxlovid nerekomenduojama.
	↑sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras	Gali padidėti koncentracijos serume dėl ritonaviro sukeliama OATP1B slopinimo. Nerekomenduojama vartoti sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro kartu su Paxlovid. Daugiau informacijos ieškokite sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro PCS.
Antihistamininiai vaistiniai preparatai	↑feksofenadinas	Ritonaviras gali keisti P-gp sukeltą feksofenadino pernašą iš ląstelės, kai vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, todėl padidėja feksofenadino koncentracija.
	↑loratadinas	Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti loratadino koncentracija plazmoje. Jeigu loratadino skiriama kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.
	↑terfenadinas	Padidėjusi terfenadino koncentracija plazmoje. Taigi, padidėjusi sunkių aritmijų rizika dėl šios medžiagos ir todėl vartoti kartu su Paxlovid draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Vaistiniai preparatai nuo ŽIV	↑biktegraviras / ↔emtricitabinas / ↑tenofoviras	Ritonaviras, slopindamas CYP3A, gali reikšmingai padidinti biktegraviro koncentraciją plazmoje. Tikėtina, kad ritonaviras didina tenofovro alafenamido absorbciją slopindamas P-gp, todėl didėja sisteminė tenofovro koncentracija.
	↑efavirenzas (21 %)	Efavirenzą vartojant kartu su ritonaviru stebėtas nepageidaujamų reakcijų (pvz., svaigulio, pykinimo, parestzijų) ir laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimų nuo normos (kepenų fermentų suaktyvėjimo) padažnėjimas. Daugiau informacijos ieškokite efavirenzo PCS.

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	↑maravirokas (161 %, 28 %)	Ritonaviras didina maraviroko koncentraciją serume dėl CYP3A slopinimo. Siekiant padidinti maraviroko ekspoziciją, maraviroką galima skirti kartu su ritonaviru. Daugiau informacijos ieškokite maraviroko preparato charakteristikų santraukoje.
	↓raltegraviras (16 %, 1 %)	Ritonavirą ir raltegravirą vartojant kartu, gali šiek tiek sumažėti raltegraviro koncentracija.
	↓zidovudinas (25 %, ND)	Ritonaviras gali sužadinti zidovudino gliukuronizaciją, todėl gali nežymiai sumažėti zidovudino koncentracija. Dozės keisti neturėtų reikėti.
Antiinfekciniai vaistiniai preparatai	↓atovakvonas	Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, sužadina gliukuronizaciją, todėl tikėtina, kad dėl to gali sumažėti atovakvono koncentracija plazmoje. Jeigu atovakvono skiriama kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti koncentraciją serume arba terapinį poveikį.
	↑bedakvilinas	Vien tik ritonaviro sąveikos tyrimų neatlikta. Dėl su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reiškinių rizikos reikia vengti skirti kartu. Jeigu nauda didesnė už riziką, bedakviliną skirti kartu su ritonaviru reikia atsargiai. Rekomenduojama dažniau stebėti elektrokardiogramą ir stebėti transaminazių aktyvumą (žr. bedakvilino preparato charakteristikų santrauką).
	↑klaritromicinas (77 %, 31 %), ↓14-OH klaritromicino metabolitas (100 %, 99 %)	Dėl klaritromicinui būdingos didelės terapinio veikimo platumos, pacientams, kurių inkstų funkcija normali, dozės mažinti nereikia. Didesnių kaip 1 g per parą klaritromicino dozių kartu su ritonaviru, vartojamu farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, skirti negalima. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia apsvarstyti klaritromicino dozės sumažinimo galimybę: pacientams, kurių kreatinino klirensas nuo 30 iki 60 ml/min, dozę reikia sumažinti 50 % (apie pacientus, kurių sunkiai sutrikusi inkstų funkcija, žr. 4.2 skyrių).

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	delamanidas	Vien tik ritonaviro sąveikos tyrimų neatlikta. Su sveikais savanoriais atliktuose 100 mg delamanido, vartojamo du kartus per parą, ir 400/100 mg lopinaviro / ritonaviro, vartojamų du kartus per parą 14 parų, vaistinių preparatų sąveikos tyrimuose delamanido metabolito DM-6705 ekspozicija padidėjo 30 %. Nusprendus, kad delamanidą reikia skirti kartu su ritonaviru, dėl QTc intervalo pailgėjimo rizikos, susijusios su DM-6705, visą Paxlovid vartojimo periodą rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG (žr. 4.4 skyrių ir delamanido preparato charakteristikų santrauką).
	↑eritromicinas, ↑itrakonazolas*	Itrakonazolas padidina nirmatrelviro AUC ir C _{max} atitinkamai 39 % ir 19 %. Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, slopina CYP3A4, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti itrakonazolo ir eritromicino koncentracijos plazmoje. Jeigu eritromicino arba itrakonazolo skiriama kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.
	↑fuzido rūgštis (vartojama sistemiškai)	Atsižvelgiant į reikšmingo fuzido rūgšties (sistemiškai vartojamos) ekspozicijos padidėjimo ir su tuo susijusių nepageidaujamų reiškinių riziką, kartu vartoti negalima, nebent yra galimybė gauti daugiadisciplinę konsultaciją, kad saugiai valdyti situaciją.
	↑rifabutinas (4 kartus, 2,5 karto), ↑25-O-desacetilo rifabutino metabolitas (38 kartus, 16 kartų)	Dėl ritonaviro sukiamo CYP3A4 slopinimo tikėtinas rifabutino ekspozicijos padidėjimas. Rekomenduojama konsultuotis su daugiadiscipliniu konsiliumu, kad būtų galima nuspręsti, kaip saugiai vartoti kartu ir ar reikia mažinti rifabutino dozę.
	rifampicinas, rifapentinas	Rifampicinas ir rifapentinas yra stiprūs CYP3A4 induktoriai, dėl to gali sumažėti nirmatrelviro / ritonaviro ekspozicija, gali išnykti virusologinis atsakas ir gali išsivystyti atsparumas. Rifampiciną ar rifapentiną vartoti kartu su Paxlovid draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	sulfametoksazolas / trimetoprimas	Sulfametoksazolo / trimetoprino dozės vartojant kartu su ritonaviru neturėtų reikėti keisti.
	↓vorikonazolas (39 %, 24 %)	Reikia vengti skirti vorikonazolą kartu su ritonaviru, vartojamu farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, išskyrus atvejus, kai įvertinus naudos ir rizikos santykį pacientui vorikonazolo vartojimas pateisinamas.
Antipsichoziniai vaistiniai preparatai	↑klozapinas	Atsižvelgiant į klozapino ekspozicijos padidėjimo ir su tuo susijusių nepageidaujamų reiškinių riziką, kartu vartoti negalima, nebent yra galimybė gauti daugiadisciplinę konsultaciją, kad saugiai valdyti situaciją.
	↑haloperidolis, ↑risperidonas, ↑tioridazinas	Manoma, kad ritonaviras slopina CYP2D6, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti haloperidolio, risperidono ir tioridazino koncentracijos. Jeigu šie vaistiniai preparatai skiriami kartu su antiretrovirusinėmis ritonaviro dozėmis, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.
	↑lurazidonas	Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikėtina, kad padidės lurazidono koncentracija. Vartoti kartu su lurazidonu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
	↑pimozidas	Manoma, kad skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti pimozido koncentracija plazmoje, todėl vartoti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
	↑kvetiapinas	Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikėtina, kad padidės kvetiapino koncentracija. Paxlovid vartoti kartu su kvetiapinu draudžiama, nes gali padidėti su kvetiapinu susijęs toksinis poveikis (žr. 4.3 skyrių).
Medžiagos gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti	↑silodozinas	Vartoti kartu draudžiama, nes gali išsivystyti ortostatinė hipotenzija (žr. 4.3 skyrių).
β2 agonistas (ilgalaikio poveikio)	↑salmeterolis	Ritonaviras slopina CYP3A4, todėl tikėtina, kad dėl to stipriai padidės salmeterolio koncentracija plazmoje, todėl padidės ir su salmeteroliu susijusių širdies

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamų reiškinių, įskaitant QT intervalo pailgėjimą, palpitacijas ir sinusinę tachikardiją, rizika. Todėl reikia vengti vartoti kartu su Paxlovid.
Kalcio kanalų blokatoriai	↑amlodipinas, ↑diltiazemas, ↑felodipinas, ↑nikardipinas, ↑nifedipinas, ↑verapamilis	Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio arba antiretrovirusinės medžiagos dozėmis, slopina CYP3A4, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti kalcio kanalų blokatorių koncentracija plazmoje. Jeigu amlodipinas, diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas arba verapamilis skiriami kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.
	↑lerkanidipinas	Atsižvelgiant į reikšmingo lerkandipino ekspozicijos padidėjimo ir su tuo susijusių nepageidaujamų reiškinių riziką, kartu vartoti negalima, nebent yra galimybė gauti daugiadisciplinę konsultaciją, kad būtų galima saugiai valdyti situaciją.
Širdį ir kraujagysles veikiančios medžiagos	↑aliskirenas	Reikia vengti vartoti kartu su Paxlovid.
	↑cilostazolas	Rekomenduojama koreguoti cilostazolo dozę. Daugiau informacijos ieškokite cilostazolo PCS.
	Klopidogrelis	Vartojant kartu su klopidogreliu, gali sumažėti klopidogrelis aktyviojo metabolito koncentracija. Reikia vengti vartoti kartu su Paxlovid.
	↑eplerenonas	Vartoti kartu su eplerenonu draudžiama, nes gali išsivystyti hiperkalemija (žr. 4.3 skyrių).
	↑ivabradinas	Vartoti kartu su ivabradinu draudžiama, nes gali išsivystyti bradikardija arba sutrikti laidumas (žr. 4.3 skyrių).
	↑tikagreloras	Atsižvelgiant į reikšmingo tikagreloro ekspozicijos padidėjimo ir su tuo susijusių nepageidaujamų reiškinių riziką, kartu vartoti negalima, nebent yra galimybė gauti daugiadisciplinę konsultaciją, kad saugiai valdyti situaciją.
Cistinės fibrozės transmembraninio laidumo	↑eleksakaftoras / tezakaftoras / ivakaftoras, ↑ivakaftoras	Sumažinkite dozę, jei vartojama kartu su Paxlovid. Daugiau informacijos ieškokite konkretaus vaistinio preparato PCS.

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
regulatoriaus stiprikliai	↑tezakaftoras / ivakaftoras	
	lumakaftoras / ivakaftoras	Kartu vartoti draudžiama dėl galimo virusologinio atsako praradimo ir galimo atsparumo (žr. 4.3 skyrių).
Dipeptidil-peptidazės 4 (DPP4) inhibitoriai	↑saksagliptinas	Rekomenduojama koreguoti saksagliptino dozę iki 2,5 mg kartą per parą.
Endotelino antagonistai	↑bozentanas	Skiriant bozentaną kartu su ritonaviru padidėjo pusiausvyrinė bozentano maksimali koncentracija (C _{max}) ir AUC. Reikia vengti vartoti kartu su Paxlovid. Daugiau informacijos ieškokite bozentano PCS.
	↑riociguatas	Dėl ritonaviro sukeliama CYP3A ir P-gp slopinimo gali padidėti koncentracija serume. Riociguato skirti kartu su Paxlovid nerekomenduojama (žr. riociguato PCS).
Skalsių dariniai	↑dihidroergotaminas, ↑ergonovinas, ↑ergotaminas, ↑metilergonovinas	Manoma, kad skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti skalsių darinių koncentracijos plazmoje, todėl vartoti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Virškinimo trakto peristaltiką veikianti medžiaga	↑cisapridas	Padidėjusi cisaprido koncentracija plazmoje. Taigi, padidėjusi sunkių aritmijų rizika dėl šios medžiagos ir todėl vartoti kartu su Paxlovid draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Augaliniai vaistiniai preparatai	paprastoji jonažolė	Augalinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>), vartoti kartu su Paxlovid draudžiama dėl rizikos sumažėti nirmatrelviro ir ritonaviro koncentracijai plazmoje ir sumažėjusio klinikinio poveikio (žr. 4.3 skyrių).

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
HMG KoA reduktazės inhibitoriai	↑lovastatinas, simvastatinas	Tikėtina, kad skiriant kartu su ritonaviru, vartojamu didelėmis dozėmis ankstesne forma kaip antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu arba farmakokinetinių savybių stiprikliu, reikšmingai padidės HMG-KoA reduktazės inhibitorių, kurių metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A (kaip kad lovastatinas ir simvastatinas), koncentracijos plazmoje. Kadangi padidėjus lovastatino ir simvastatino koncentracijai gali sustiprėti pacientų predispozicija miopatijoms (įskaitant rabdomiolizę), vartoti šių vaistinių preparatų kartu su ritonaviru draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
	↑atorvastatinas, rozuvastatinas (31 %, 112 %)*	Atorvastatino metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A. Rozuvastatino eliminacija nepriklauso nuo CYP3A, tačiau gauta pranešimų apie rozuvastatino ekspozicijos padidėjimą, jį skiriant kartu su ritonaviru. Šios sąveikos mechanizmas neaiškus, bet jis gali būti susijęs su nešiklio slopinimu. Skiriant kartu su ritonaviru, vartojamu farmakokinetinių savybių stipriklio arba antiretrovirusinės medžiagos dozėmis, reikia vartoti mažiausias galimas atorvastatino arba rozuvastatino dozes.
	↑fluvastatinas, pravastatinas	Pravastatino ir fluvastatino metabolizmas nepriklauso nuo CYP3A, tačiau dėl nešiklio slopinimo gali padidėti jų ekspozicija. Reikia apsvarstyti galimybę laikinai nutraukti pravastatino ir fluvastatino vartojimą gydant Paxlovid.
Hormoniniai kontraceptikai	↓etinilestradiolis (40 %, 32 %)	Kadangi skiriant su ritonaviru, vartojamu didelėmis dozėmis ankstesne forma kaip antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu arba farmakokinetinių savybių stiprikliu, sumažėja etinilestradiolio koncentracija, reikia apsvarstyti barjerinių arba kitų nehormoninių kontracepcijos priemonių taikymą. Manoma, kad ritonaviras gali pakeisti kraujavimo iš gimdos savybes ir sumažinti kontraceptikų, kurių sudėtyje yra estradiolio, veiksmingumą.
Imunosupresantai	↑voklosporinas	Vartoti kartu draudžiama, nes gali pasireikšti ūminis ir (arba) lėtinis nefrotoksinis poveikis (žr. 4.3 skyrių).
Imunosupresantai	kalcineurino inhibitoriai: ↑ciklosporinas, ↑takrolimusas	Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, slopina CYP3A4, todėl tikėtina, kad dėl to gali

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) inhibitoriai: ↑everolimuzas, ↑sirolimuzas	padidėti ciklosporino, everolimuzo, sirolimuzo ir takrolimuzo koncentracijos plazmoje. Toks skyrimas kartu svarstytinas tik atidžiai ir reguliariai stebint imunosupresanto koncentracijas kraujyje, siekiant sumažinti imunosupresanto dozę pagal naujausias gaires, kad būtų išvengta per didelės imunosupresanto ekspozicijos ir paskesnio sunkių nepageidaujamų reakcijų padidėjimo. Svarbu atidžiai ir reguliariai stebėti ne tik vartojimo kartu su Paxlovid metu, bet ir po gydymo Paxlovid. Šiai sudėtingai situacijai suvaldyti reikalingas daugiadisciplinis konsiliumas, kaip apamai rekomenduojama valdant vaistinių preparatų sąveikas (žr. 4.4 skyrių).
Janus kinazės (JAK) inhibitoriai	↑tofacitinibas	Rekomenduojama koreguoti tofacitinibo dozę. Daugiau informacijos ieškokite tofacitinibo PCS.
	↑upadacitinibas	Dozės skyrimo rekomendacijos vartojant upadacitinibą kartu su Paxlovid priklauso nuo upadacitinibo indikacijos. Daugiau informacijos ieškokite upadacitinibo PCS.
Lipidus modifikuojančios medžiagos	↑lomitapidas	CYP3A4 inhibitoriai didina lomitapido ekspoziciją; stiprūs inhibitoriai ekspoziciją padidina apie 27 kartus. Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikėtina, kad padidės lomitapido koncentracija. Paxlovid vartoti kartu su lomitapidu draudžiama (žr. lomitapido išrašymo informaciją) (žr. 4.3 skyrių).
Antimigreniniai vaistiniai preparatai	↑eletriptanas	Eletriptaną draudžiama vartoti anksčiau kaip per 72 valandas po Paxlovid suvartojimo, nes gali išsivystyti pavojingų nepageidaujamų reakcijų, įskaitant kardiovaskulinius ir cerebrovaskulinius reiškinius (žr. 4.3 skyrių).
	↑rimegepantas	Reikia vengti vartoti kartu su Paxlovid.
Mineralokortikoidų receptorių antagonistai	↑finerenonas	Kartu vartoti draudžiama dėl galimų sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant hiperkalemiją, hipotenziją ir hiponatremiją (žr. 4.3 skyrių).
Muskarininių receptorių antagonistai	↑darifenacinas	Atsižvelgiant į reikšmingo darifenacino ekspozicijos padidėjimo ir su tuo susijusių nepageidaujamų reiškinių riziką, kartu vartoti negalima, nebent yra galimybė

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		gauti daugiadisciplinę konsultaciją, kad saugiai valdyti situaciją.
	↑solifenacinas	Atsižvelgiant į reikšmingo solifenacino ekspozicijos padidėjimo ir su tuo susijusių nepageidaujamų reiškinių riziką, kartu vartoti negalima, nebent yra galimybė gauti daugiadisciplinę konsultaciją, kad saugiai valdyti situaciją.
Neuropsichiatriniai vaistiniai preparatai	↑aripirazolas, ↑brekspirazolas	Rekomenduojama koreguoti aripirazolo ir brekspirazolo dozę. Daugiau informacijos ieškokite aripirazolo arba brekspirazolo PCS.
	↑kariprazinas	Kartu vartoti draudžiama dėl padidėjusios kariprazino ir jo veikliųjų metabolitų ekspozicijos plazmoje (žr. 4.3 skyrių).
Opioidų antagonistai	↑naloksegolas	Kartu vartoti draudžiama dėl galimų opioidų nutraukimo simptomų (žr. 4.3 skyrių).
Fosfodiesterazės (FDE5) inhibitoriai	↑avanafilis (13 kartų, 2,4 kartų), ↑sildenafilis (11 kartų, 4 kartus), ↑tadalafilis (124 %, ↔), ↑vardeafilis (49 kartus, 13 kartų)	Avanafilį, sildenafilį, tadalafilį ir vardenafilį vartoti kartu su Paxlovid draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Raminamieji ir/ar migdomieji vaistiniai preparatai	↑alprazolamas (2,5 karto, ↔)	Pradėjus vartoti ritonavirą alprazolamo metabolizmas slopinamas. Alprazolamą skiriant kartu su ritonaviru, vartojamu didelėmis dozėmis ankstesne forma kaip antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu arba farmakokinetinio poveikio stiprikliais, pirmąsias keletą dienų reikia elgtis atsargiai, kol pasireiškia alprazolamo metabolizmo indukcija.
	↑buspironas	Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio arba antiretrovirusinės medžiagos dozėmis, slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti buspirono koncentracija plazmoje. Jeigu buspirono skiriama kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.
	↑klorazepatas, ↑diazepamas, ↑estazolamas, ↑flurazepamas	Manoma, kad skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti klorazepato, diazepamo, estazolamo ir flurazepamo koncentracija plazmoje, todėl vartoti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	↑per burną vartojamas midazolamas (1330 %, 268 %)* ir parenteraliai vartojamas midazolamas	Midazolamą ekstensyviai metabolizuoja CYP3A4. Vartojant kartu su Paxlovid gali stipriai padidėti midazolamo koncentracija. Tikėtina, kad midazolamo koncentracija plazmoje bus reikšmingai didesnė midazolamą vartojant per burną. Todėl Paxlovid draudžiama vartoti kartu su per burną vartojamu midazolamu (žr. 4.3 skyrių), o skiriant Paxlovid kartu su parenteriniu midazolamu reikia elgtis atsargiai. Parenterinio midazolamo vartojimo kartu su kitais proteazių inhibitoriais duomenys rodo, kad midazolamo koncentracija plazmoje gali padidėti nuo 3 iki 4 kartų. Jeigu Paxlovid reikia skirti kartu su parenteriniu midazolamu, tai galima atlikti tik intensyviosios terapijos skyriuje (ITS) arba panašioje įstaigoje, kurioje galima užtikrinti atidų klinikinį stebėjimą ir atitinkamą medicininį būklės valdymą, jeigu pasireikštų kvėpavimo slopinimas ir (arba) ilgalaikė sedacija. Reikia apsvarstyti midazolamo dozavimo koregavimo galimybę, ypač jeigu skiriama daugiau kaip viena midazolamo dozė.
	↑triazolamas (>20 kartų, 87 %)	Manoma, kad skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti triazolamo koncentracija plazmoje, todėl vartoti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Migdomosios medžiagos	↑zolpidemas (28 %, 22 %)	Zolpidemą ir ritonavirą galima skirti kartu, atidžiai stebint, ar nesustiprėja sedacinis poveikis.
Metimas rūkyti	↓bupropionas (22 %, 21 %)	Bupropioną ekstensyviai metabolizuoja CYP2B6. Tikėtina, kad bupropioną skiriant kartu su kartotinėmis ritonaviro dozėmis, bupropiono koncentracija sumažės. Laikoma, kad toks poveikis reiškia bupropiono metabolizmo indukciją. Visgi <i>in vitro</i> nustatyta, kad ritonaviras taip pat slopina CYP2B6, todėl nereikia skirti didesnės už rekomenduojamą bupropiono dozės. Kitaip nei vartojant ritonavirą ilgą laikotarpį, trumpai skiriant mažas ritonaviro dozes (200 mg du kartus per parą, gydymą tęsiant 2 paras), reikšmingos sąveikos su bupropionu nebuvo, todėl manoma, kad bupropiono koncentracija greičiausiai sumažėja po ritonaviro skyrimo pradžios praėjus kelioms dienoms.

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
Steroidai	budezonidas, įkvepiamieji, injekciniai arba į nosį vartojami flutikazono propionatas, triamcinolonas	Pacientams, vartojantiems ritonavirą ir įkvepiamąjį arba į nosį vartojamą flutikazono propionatą, registruotas sisteminiams kortikosteroidams būdingas poveikis, įskaitant Kušingo (<i>Cushing</i>) sindromą ir antinksčių slopinimą (pastebėta, kad kortizolio koncentracija plazmoje sumažėjo 86 %); panašus poveikis gali pasireikšti ir vartojant kitus CYP3A metabolizuojamus kortikosteroidus (pvz., budezonidą ir triamcinoloną). Todėl ritonaviro, vartojamo didelėmis dozėmis ankstesne forma kaip antiretrovirusinio vaistinio preparato arba farmakokinetinių savybių stipriklio, skirti kartu su šiais gliukokortikoidais nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai tikėtina gydymo nauda didesnė už galimą sisteminių kortikosteroidų poveikio riziką. Galima apsvarstyti gliukokortikoidų dozės sumažinimo galimybę ir atidžiai stebėti vietinį bei sisteminį poveikį arba pakeisti vartojamą gliukokortikoidą tokiu, kuris nėra CYP3A4 substratas (pvz., beklometazonu). Be to, nutraukiant gliukokortikoidų vartojimą gali reikėti pailginti laipsniško dozės mažinimo periodą.
	↑deksametazonas	Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio arba antiretrovirusinės medžiagos dozėmis, slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti deksametazono koncentracija plazmoje. Jeigu deksametazonas skiriamas kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.
	↑prednizolonas (28 %, 9 %)	Jeigu prednizolonas skiriamas kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį. Po 4 ir 14 parų ritonaviro vartojimo atitinkamai 37% ir 28 % padidėjo prednizolono metabolito AUC.
Skydliaukės hormonų pakeičiamoji terapija	Levotiroksinas	Poregistraciniu laikotarpiu pranešta apie tikėtinos preparatų, kurių sudėtyje yra ritonaviro, sąveikos su levotiroksinu atvejus. Pacientams, vartojantiems levotiroksiną, bent pirmąjį mėnesį po gydymo ritonaviru pradžios arba pabaigos

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		reikia stebėti skydliaukę stimuliuojančio hormono (SSH) rodmenis.
Vazopresino receptorių antagonistai	↑tolvaptanas	Vartoti kartu draudžiama, nes gali išsivystyti dehidracija, hipovolemija ir hiperkalemija (žr. 4.3 skyrių).

Santrumpos: ALT = alaninaminotransferazė; AUC = plotas po kreive.

* VPS tyrimų, atliktų su Paxlovid, rezultatai (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpisVaisingos moterys

Duomenų apie Paxlovid vartojimą nėštumo metu nepakanka, todėl apie su vaistiniu preparatu susijusią nepageidaujamo poveikio vaisiaus ir embriono vystymosi baigtims riziką informacijos pateikti negalima; vaisingos moterys turi vengti pastoti gydymo Paxlovid metu ir, kaip atsargumo priemonė, 7 paras po gydymo Paxlovid baigimo.

Vartojant ritonavirą gali sumažėti sudėtinių hormoninių kontraceptikų veiksmingumas. Sudėtinių hormoninių kontraceptikų vartojančioms pacientėms reikia patarti taikyti veiksmingą alternatyvų kontracepcijos metodą arba papildomą barjerinės kontracepcijos metodą gydymo Paxlovid metu ir dar vieną menstruacijų ciklą po gydymo Paxlovid baigimo (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie Paxlovid vartojimą moterims nėštumo metu yra nedaug.

Su gyvūnais atlikti nirmatrelviro tyrimai parodė toksinį poveikį triušių vystymuisi (mažesnis vaisiaus kūno svoris), bet ne žiurkių vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Didelis skaičius moterų, vartojusių ritonavirą nėštumo metu, duomenų rodo, kad įgimtų formavimosi ydų dažnio padidėjimo, palyginti su dažniu, nurodytu populiacijos įgimtų formavimosi ydų stebėjimo sistemose, nebuvo.

Su gyvūnais atlikti ritonaviro tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Paxlovid nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti Paxlovid.

Žindymas

Nirmatrelviras ir ritonaviras išsiskiria į motinos pieną (žr. 5.2 skyrių).

Nėra duomenų kaip nirmatrelviras ir ritonaviras veikia žindomą naujagimį ar kūdikį arba pieno gamybą. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams at mesti negalima. Gydymo Paxlovid metu žindymą reikia nutraukti ir, kaip atsargumo priemonė, 48 valandas po gydymo Paxlovid.

Vaisingumas

Duomenų apie Paxlovid (nirmatrelviro ir ritonaviro) ar vien tik ritonaviro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tiek nirmatrelviras, tiek ritonaviras, tirti atskirai, nepaveikė žiurkių vislumo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Manoma, kad Paxlovid neveikia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Gydymo Paxlovid metu (nirmatrelviras / ritonaviras 300 mg/100 mg) dažniausiai pranešta apie šias nepageidaujamas reakcijas: disgeuziją (4,6 %), viduriavimą (3,0 %), galvos skausmą (1,2 %) ir vėmimą (1,2 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Vaistinio preparato saugumo duomenys pagrįsti klinikinių tyrimų metu gautais ir savanoriškai pateiktais pranešimais apie nepageidaujamas reakcijas.

Nepageidaujamos reakcijos 2 lentelėje toliau išvardytos pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Paxlovid nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas
	Retas	Anafilaksija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Disgeuzija, galvos skausmas
Kraujagyslių sutrikimai	Nedažnas	Hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas
	Nedažnas	Pilvo skausmas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažnas	Išbėrimas*
	Retas	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, niežėjimas*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažnas	Mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Retas	Negalavimas

* Šios NRV taip pat pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcijos metu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamas reakcijas, užpildę ir pateikę pranešimo formą Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vvkt.lrv.lt/lt/> nurodytais būdais.

4.9 Perdozavimas

Paxlovid perdozavimą reikia gydyti taikant bendrąsias palaikomąsias priemones, įskaitant gyvybinių funkcijų rodiklių ir paciento klinikinės būklės stebėjimą. Specifinio priešnuodžio nuo Paxlovid perdozavimo nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys priešvirusiniai vaistiniai preparatai, proteazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AE30

Veikimo mechanizmas

Nirmatrelviras yra peptidomimetinis SARS-CoV-2 pagrindinės proteazės (angl. *main protease*, *Mpro*), dar vadinamos į 3C panašia proteaze (angl. *3C-like protease*, *3CLpro*) arba nsp5 proteaze, inhibitorius. Slopina SARS-CoV-2 Mpro, baltymas negali sudaryti poliproteino pirmtakų, todėl virusas nesireplikuoja.

Ritonaviras slopina CYP3A tarpininkaujamą nirmatrelviro metabolizmą, todėl padidėja nirmatrelviro koncentracija plazmoje.

Antivirusinis poveikis

Nirmatrelviro antivirusinis poveikis prieš SARS-CoV-2 infekciją nustatytas diferencijuotose sveikose žmogaus bronchų epitelinėse (angl. *dNHBE*) ląstelėse, pirminių žmogaus plaučių alveolių epitelinių ląstelių eilėje (EC₅₀ vertė lygi 61,8 nM ir EC₉₀ vertė lygi 181 nM) po vaistinio preparato ekspozicijos praėjus 3 paroms.

Nirmatrelviro antivirusinis poveikis prieš omikron subatmainas 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 ir XBB.1.5 buvo įvertintas Vero E6-TMPRSS2 ląstelėse, esant P-gp inhibitoriui. Nirmatrelviro EC₅₀ vertės mediana buvo 73 nM (intervalas: 39–146 nM) prieš omikron subatmainas, ir EC₅₀ vertė pasikeitė ≤ 1,5 karto, palyginti su USA-WA1/2020 paderme.

Be to, nirmatrelviro antivirusinis poveikis prieš SARS-CoV-2 alfa, beta, gama, delta, lambda, miu ir omikron BA.1 atmainas buvo įvertintas Vero E6 P-gp išaktyvintose ląstelėse. Nirmatrelviro EC₅₀ vertės mediana buvo 25 nM (intervalas: 16–141 nM). Beta buvo mažiausiai jautri bandyta atmaina, EC₅₀ vertė pasikeitė 3,7 kartus, palyginti su USA-WA1/2020. Kitų atmainų EC₅₀ vertė pasikeitė ≤ 1,1 karto, palyginti su USA-WA1/2020.

Atsparumas antivirusiniams vaistiniams preparatams ląstelių kultūrose ir biocheminiuose tyrimuose
SARS-CoV-2 M^{pro} aminorūgštys, galimai susijusios su atsparumu nirmatrelvirui, buvo nustatytos taikant įvairius metodus, įskaitant SARS-CoV-2 atsparumo atranką, rekombinantinių SARS-CoV-2 virusų, turinčių M^{pro} aminorūgščių pakaitas testavimą ir biocheminius tyrimus su rekombinantine SARS-CoV-2 M^{pro}, turinčia aminorūgščių pakaitų. 3 lentelėje nurodytos M^{pro} pakaitos ir M^{pro} pakaitų deriniai, nustatyti ląstelių kultūroje nirmatrelviru atrinktuose SARS-CoV-2. Atskiros M^{pro} pakaitos išvardytos neatsižvelgiant į tai, ar jos identifikuotos atskirai, ar kartu su kitomis M^{pro} pakaitomis. Atkreipkite dėmesį, kad M^{pro} S301P ir T304I pakaitos sutampa su M^{pro} C gale esančios nsp5 / nsp6 kirpimo vietos P6 ir P3 padėtimis. Kitose M^{pro} kirpimo vietose esančios pakaitos nebuvo susijusios su atsparumu nirmatrelvirui ląstelių kultūroje. Klinikinė šių pakaitų reikšmė nežinoma.

3 lentelė. SARS-CoV-2 M^{pro} aminorūgščių pakaitos, atrinktos nirmatrelviru ląstelių kultūroje (EC₅₀ pasikeitęs >5 kartus)

S144A (2,2–5,3), E166V (25–288), P252L (5,9), T304I (1,4–5,5), T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+T304I (3,0–7,9), L50F + E166V (34–175), L50F + T304I (5,9), F140L + A173V (10,1), A173V + T304I (20,2), T21 + L50F + A193P + S301P (28,8), T21I + S144A + T304I (27,8), T21I + C160F + A173V + V186A + T304I (28,5), T21I + A173V + T304I (15), L50F + F140L + L167F + T304I (54,7)
--

Dauguma nustatytų pavienių ir kai kurios dvigubos M^{pro} aminorūgščių pakaitos, dėl kurių sumažėjo SARS-CoV-2 jautrumas nirmatrelvirui, lėmė tai, kad EC₅₀ pasikeitė <5 kartus, palyginti su laukinio tipo SARS-CoV-2. Apskritai dėl trigubų ir kai kurių dvigubų M^{pro} aminorūgščių pakaitų EC₅₀ pasikeitė >5 kartus, palyginti su laukinio tipo virusu. Šių pakaitų klinikinę reikšmę reikia toliau aiškintis.

Pakartotinis viruso kiekio pagausėjimas

EPIC-HR tyrime 10 ir (arba) 14 dieną po gydymo Paxlovid ir vartojusiųjų placebo pogrupyje buvo pastebėtas pakartotinis viruso RNR kiekio nosyje pagausėjimas, nepriklausomai nuo COVID-19 simptomų. EPIC-HR tyrime pakartotinis viruso kiekio pagausėjimas pasireiškė tiek gydytiems Paxlovid, tiek negydytiems (vartojusiems placebo) tiriamiesiems, tačiau skaitine išraiška dažniau – Paxlovid grupėje (6,3 %, palyginti su 4,2 %). Pakartotinis viruso kiekio pagausėjimas ir COVID-19 simptomų pasikartojimas nebuvo siejami su progresavimu į sunkią ligą, įskaitant hospitalizaciją, mirtį ar atsparumo atsiradimą.

Klinikinis veiksmingumas

Paxlovid veiksmingumas pagrįstas 2/3 fazių atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo EPIC-HR tarpinės analizės ir pagalbinės galutinės analizės duomenimis. Tyrime dalyvavo nehospitalizuoti, simptomų turintys suaugę tiriamieji, kuriems laboratoriniais tyrimais patvirtinta SARS-CoV-2 infekcijos diagnozė. Tinkami tiriamieji buvo 18 metų ir vyresni, turintys bent 1 iš toliau nurodytų progresavimo į sunkią ligą rizikos veiksnių: diabetas, antsvoris (KMI > 25 kg/m²), lėtinė plaučių liga (įskaitant astmą), lėtinė inkstų liga, dabartinis rūkymas, imunitetą slopinanti liga arba imunitetą slopinančioji terapija, kardiovaskulinė liga, hipertenzija, pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, neurologinio vystymosi sutrikimai, aktyvus vėžys, nuo medicinos technologijų priklausoma sveikatos būklė; arba 60 metų ir vyresni pacientai, neatsižvelgiant į gretutines ligas. Į tyrimą įtraukti tiriamieji, kuriems COVID-19 simptomai prasidėjo prieš ≤5 paras. Į tyrimą neįtraukti asmenys, turintys COVID-19 infekcijos arba vakcinacijos anamnezę.

Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu suskirstyti (1:1) per burną vartoti Paxlovid (300 mg / 100 mg nirmatrelviro / ritonaviro) arba placebo kas 12 valandų, gydymą tęsiant 5 paras. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, hospitalizuotų dėl su COVID-19 susijusių priežasčių arba mirusių dėl bet kokios priežasties iki 28-osios paros, procentinė dalis. Analizė atlikta su pakeistos ketinamos gydyti (angl. *modified Intent-To-Treat*, mITT) populiacijos analizės duomenų rinkiniu (visi gydyti tiriamieji, kuriems simptomai prasidėjo prieš ≤3 paras ir kuriems pradinio vertinimo metu netaikytas COVID-19 gydymas terapiniais mAk ir tokio gydymo taikyti neketinta), mITT1 analizės duomenų rinkiniu (visi gydyti tiriamieji, kuriems simptomai prasidėjo prieš ≤5 paras ir kuriems pradinio vertinimo metu netaikytas COVID-19 gydymas mAk ir tokio gydymo taikyti neketinta) bei mITT2 analizės duomenų rinkiniu (visi gydyti tiriamieji, kuriems simptomai prasidėjo prieš ≤5 paras).

Iš viso 2 113 pacientų grupė atsitiktinių imčių būdu suskirstyta vartoti Paxlovid arba placebo. Pradinio vertinimo metu vidutinis amžius buvo 45 metai ir 12 % dalyvių buvo 65 metų ir vyresni (3 % buvo 75 metų amžiaus ir vyresni); 51 % buvo vyrai; 71 % – baltaodžiai, 4 % – juodaodžiai arba afroamerikiečiai, 15 % – azijiečiai, 41 % – ispanakalbiai amerikiečiai arba lotynų amerikiečiai; 67 % dalyvių simptomai prasidėjo prieš ≤ 3 paras prieš tirto gydymo pradžią; 80 % turėjo KMI ≥ 25 kg/m² (36 % KMI ≥ 30 kg/m²); 11 % sirgo cukriniu diabetu; mažiau nei 1 % tyrimo populiacijos buvo imunodeficitas, 49 % dalyvių pradinio vertinimo metu nustatytas neigiamas serologinis rezultatas, o

49 % - teigiamas. Vidutinis (SN) virusinis krūvis pradinio vertinimo metu buvo 4,71 log₁₀ kopijų/ml (2,89); 27 % dalyvių pradinio vertinimo metu nustatytas > 10⁷ (kopijų/ml) virusinis krūvis; 6,0 % dalyvių buvo gydomi arba turėjo būti gydomi COVID-19 terapiniais mAk randomizacijos metu, jų duomenys į mITT ir mITT1 analizes neįtraukti. Pirminis SARS-CoV-2 variantas abiejose gydymo grupėse buvo Delta (99 %), daugiausiai 21J linijos.

Pradinio vertinimo metu nustatyti demografiniai duomenys ir ligos savybės Paxlovid ir placebo grupėse buvo panašios.

Pirminis veiksmingumas nustatytas remiantis planine tarpine analize, atlikta su 754 mITT populiacijos tiriamųjų duomenimis. Apskaičiuota, kad rizika sumažėjo –6,5 % su nekoreguotu 95 % PI (–9,3 %, –3,7 %) ir 95 % PI (–10,92 %, –2,09 %), koreguojant pagal daugialypumą. Dvipusio kriterijaus p vertė buvo < 0,0001, o dvipusio reikšmingumo lygis 0.002.

4 lentelėje pateikti mITT1 analizės populiacijos pirminės vertinamosios baigties rezultatai pilnam duomenų rinkiniui pabaigus galutinį tyrimą.

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai nehospitalizuotiems COVID-19 sirgusiems suaugusiems, kuriems skirta dozė per 5 paras nuo simptomų pradžios ir pradinio vertinimo metu netaikytas gydymas COVID-19 mAk (mITT1 analizės duomenų rinkinys^b)

	Paxlovid (N = 977)	Placebas (N = 989)
Su COVID-19 susijusi hospitalizacija arba mirtis dėl bet kokios priežasties iki 28 paros		
n (%)	9 (0,9 %)	64 (6,5 %)
Sumažėjimas, palyginti su placebo ^a (95 % PI), %	–5,64 (–7,31; –3,97)	
p-vertė	< 0,0001	
Mirštamumas dėl visų priežasčių iki 28 paros, %	0	12 (1,2 %)

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; COVID-19 = koronaviruso 2019 sukelta liga; mAk = monokloninis antikūnas; mITT1 = 1 pakeista, ketinama gydyti populiacija (visi tiriamieji, kuriems atsitiktinai paskirta tiriamoji intervencija, kurie gavo mažiausiai 1 dozę tiriamosios intervencijos, kuriems įvyko mažiausiai 1 vizitas po pradinio vertinimo iki 28 dienos, kuriems pradinio vertinimo metu netaikytas COVID-19 gydymas terapiniais mAk ir tokio gydymo taikyti neketinta ir kurie buvo gydyti ≤5 paras nuo COVID-19 simptomų pradžios).

- Apskaičiuotoji kaupiamoji tiriamųjų, hospitalizuotų arba mirusių iki 28 paros, proporcinė dalis kiekvienai gydymo grupei nustatyta Kaplano ir Mejerio [*Kaplan-Meier*] metodu, iki 28 paros nehospitalizuotų ir nemirusių tiriamųjų būklę cenzūravus tyrimo nutraukimo metu.
- Duomenų analizės rinkinys buvo atnaujintas po tyrimo pašalinus 133 tiriamųjų duomenis dėl GKP kokybės neatitikimų.

Apskaičiuotas rizikos sumažėjimas tiriamiesiems, pradėtiems gydyti vaistiniu preparatu per 3 paras nuo simptomų pradžios, buvo –6,1 % su 95% PI (–8,2 %, –4,1 %), o tiriamiesiems mITT1 pogrupyje, pradėtiems gydyti vaistiniu preparatu > 3 paras nuo simptomų pradžios, rizikos sumažėjimas buvo –4,6 % su 95 % PI (–7,4 %, –1,8 %).

Galutinėse mITT ir mITT2 analizės populiacijose stebėti atitinkantys rezultatai. Į mITT analizės populiaciją įtraukti 1 318 tiriamųjų duomenys. Reiškinių dažnis Paxlovid grupėje buvo 5/671 (0,75 %), o placebo grupėje – 44/647 (6,80 %).

5 lentelė: COVID-19 progresavimas (hospitalizacija arba mirtis) iki 28 paros simptomų turintiems suaugusiems su padidėjusia rizika ligai progresuoti iki sunkios; mITT1 analizės duomenys

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebas
Pacientų skaičius	N = 977	N = 989
Serologinis rezultatas neigiamas	n = 475	n = 497

5 lentelė: COVID-19 progresavimas (hospitalizacija arba mirtis) iki 28 paros simptomų turintiems suaugusiems su padidėjusia rizika ligai progresuoti iki sunkios; mITT1 analizės duomenys

Hospitalizuoti arba mirę pacientai ^a (%)	8 (1,7 %)	56 (11,3 %)
Apskaičiuota proporcija per 28 dienas [95% PI], %	1,72 (0,86; 3,40)	11,50 (8,97; 14,68)
Apskaičiuotas sumažėjimas, palyginti su placebo (95% PI)	-9,79 (-12,86; -6,72)	
Serologinis rezultatas teigiamas	n = 490	n = 479
Hospitalizuoti arba mirę pacientai ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,7 %)
Apskaičiuota proporcija per 28 dienas [95% PI], %	0,20 (0,03; 1,44)	1,68 (0,84; 3,33)
Apskaičiuotas sumažėjimas, palyginti su placebo (95% PI)	-1,5 (-2,70; -0,25)	

Santrumpos: PI=pasikliautinis intervalas; COVID-19 = koronaviruso 2019 sukelta liga; mITT1 = 1 pakeista, ketinama gydyti populiacija (angl. *modified Intent-To-Treat*) (visi tiriamieji atsitiktinai priskirti prie tyrimo intervencijos, gavo mažiausiai vieną dozę tiriamos intervencijos, pradinio vertinimo metu jiems netaikytas COVID-19 gydymas terapiniais monokloniniais antikūnais ir tokio gydymo taikyti neketinta, ir buvo gydyti ≤ 5 paras nuo COVID-19 simptomų pradžios).

Teigiamas serologinis rezultatas buvo nustatomas, jei serologinio imuninio tyrimo metu gauti teigiami rezultatai dėl specifinių šeimininko antikūnų prieš viruso S arba N baltymus.

Pateikiami 2 gydymo grupių proporcinių dalių skirtumai ir 95 % pasikliautinis intervalas, remiantis normalia duomenų aproksimacija.

a. su COVID-19 susijusi hospitalizacija arba mirtis dėl bet kurios priežasties.

mITT1 veiksmingumo rezultatai buvo nuoseklūs tarp dalyvių pogrupių, įskaitant amžių (≥ 65 metai), KMI (KMI > 25 ir KMI > 30) ir diabetą.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Paxlovid tyrimų su vienu arba daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant COVID-19 (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nirmatrelviro / ritonaviro farmakokinetika tirta su sveikais tiriamaisiais bei su lengva arba vidutinio sunkumo COVID-19 liga sergančiais tiriamaisiais.

Ritonaviras vartojamas su nirmatrelviru kaip farmakokinetinio poveikio stipriklis, kad padidėtų sisteminė nirmatrelviro koncentracija ir pailgėtų pusėjimo trukmė.

Po kartotinės 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg ir 500 mg/100 mg nirmatrelviro / ritonaviro dozės, vartotos du kartus per parą, sisteminės ekspozicijos didėjimas nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai atrodo mažesnis nei didinama dozė. Kartotines dozes skiriant 10 parų laikotarpiu, 2-ąją parą susidarė pusiausvyrinė koncentracija, kuriai būdingas maždaug dvigubas kaupimasis. Visų vartotų dozių vaistinio preparato sisteminė ekspozicija 5-ąją parą buvo panaši į nustatytą 10-ąją.

Absorbcija

Po vienos per burną suvartotos 300 mg/100 mg nirmatrelviro / ritonaviro dozės, nirmatrelviro C_{max} ir AUC_{inf} geometrinis vidurkis susidarius pusiausvyrinei koncentracijai atitinkamai buvo 2,21 µg/ml ir 23,01 µg*val./ml. Trukmės (T_{max}) iki C_{max} mediana buvo 3,00 val. Galutinės eliminacijos pusėjimo trukmės aritmetinis vidurkis siekė 6,1 val.

Po vienos per burną suvartotos 300 mg/100 mg nirmatrelviro / ritonaviro dozės, ritonaviro C_{max} ir AUC_{inf} geometrinis vidurkis atitinkamai buvo 0,36 µg/ml ir 3,60 µg*val./ml. Trukmės (T_{max}) iki C_{max}

mediana (intervalas) buvo 3,98 val. (1,48–4,20). Galutinės eliminacijos pusėjimo trukmės aritmetinis vidurkis siekė 6,1 val.

Maisto poveikis per burną suvartotos dozės absorbcijai

300 mg nirmatrelviro (2×150 mg) / 100 mg ritonaviro tabletes vartojant kartu su labai riebiu maistu, padidėjo nirmatrelviro ekspozicija (maždaug 61 % padidėjo vidutinė $C_{\max}$ ir 20 % padidėjo vidutinė AUC_{last}), palyginti su šiomis vertėmis nevalgius.

Pasiskirstymas

Žmogaus plazmoje maždaug 69 % nirmatrelviro jungiasi su baltymais.

Žmogaus plazmoje maždaug 98–99 % ritonaviro jungiasi su baltymais.

Biotransformacija

In vitro tyrimai, kuriais vertintas nirmatrelviro skyrimas be ritonaviro, rodo, kad nirmatrelvirą turbūt daugiausiai metabolizuoja citochromas P450 (CYP)3A4. Tačiau skiriant nirmatrelvirą kartu su ritonaviru slopinamas nirmatrelviro metabolizmas. Plazmoje vienintelis rastas su vaistiniu preparatu susijęs darinys buvo nepakitęs nirmatrelviras. Išmatose ir šlapime rasta nedaug oksidacinių metabolitų.

In vitro tyrimai su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad CYP3A yra pagrindinis izofermentas, dalyvaujantis metabolizuojant ritonavirą, nors CYP2D6 taip pat reikalingas susidarant oksidaciniam metabolitui M–2.

Eliminacija

Vartojant kartu su ritonaviru, didžioji dalis eliminuojamo nirmatrelviro pasišalino per inkstus nepakitusio vaistinio preparato pavidalu. Maždaug 49,6 % ir 35,3 % suvartotos 300 mg nirmatrelviro dozės atitinkamai rasta šlapime ir išmatose. Nirmatrelviras buvo pagrindinis su vaistu susijęs ekskretuose rastas darinys su mažu kiekiu metabolitų, susidarantių vykstant hidrolizės reakcijai. Plazmoje vienintelis su vaistu susijęs darinys, kurio kiekį buvo galima nustatyti, buvo nepakitęs nirmatrelviras.

Žmonių tyrimai su radioaktyviai žymėtu ritonaviru parodė, kad ritonaviro eliminacija daugiausiai vyksta per kepenų ir tulžies trakto sistemą; maždaug 86 % radioaktyviųjų medžiagų rasta išmatose, manoma, kad dalis jų yra neabsorbuotas ritonaviras.

Ypatingos populiacijos

Amžius ir lytis

Nirmatrelviro / ritonaviro farmakokinetika nevertinta atsižvelgiant į amžių ir lytį.

Rasė ir etninės grupės

Sisteminė ekspozicija Japonijos kilmės tiriamiesiems skaitine prasme buvo mažesnė, tačiau kliniškai reikšmingų skirtumų, palyginti su Vakarų šalių tiriamaisiais, nenustatyta.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Palyginti su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais, kuriems inkstų funkcijos sutrikimo nenustatyta, nirmatrelviro vartojusiems pacientams, kurių inkstų funkcija silpnai sutrikusi, $C_{\max}$ ir AUC vertės buvo atitinkamai 30 % ir 24 % didesnės; pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai, šios vertės buvo 38 % ir 87 % didesnės, o pacientams, kuriems inkstų funkcija sutrikusi sunkiai – 48 % ir 204 % didesnės.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Palyginti su sveikų asmenų, kurių kepenų funkcija nesutrikusi, kontroline grupe, nirmatrelviro farmakokinetikos savybės tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, reikšmingai

nesiskyrė. Nirmatrelviro grupėje pritaikytųjų AUC_{inf} ir C_{max} geometrinių vidurkių rodiklis (90 % PI), lyginant vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (tiriamasis rodiklis) su normalia kepenų funkcija (atskaitinis rodiklis), atitinkamai siekė 98,78 % (70,65 %, 138,12 %) ir 101,96 % (74,20 %, 140,11 %).

Nirmatrelviro / ritonaviro tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi, neatlikta.

Žindančios motinos

Po trijų 300 mg/100 mg nirmatrelviro / ritonaviro dozių, paskirtų 2 kartus per parą aštuonioms sveikoms žindančioms moterims, besimaitinančioms labai riebiai ir kaloringai, tiek nirmatrelviras, tiek ritonaviras išsiskyrė į motinos pieną. Apskaičiuotas C_{max} ir AUC pieno - plazmos santykis nirmatrelvirui buvo atitinkamai 0,27 ir 0,26, o ritonavirui – atitinkamai 0,06 ir 0,07.

Su nirmatrelviru / ritonaviru atlikti sąveikos tyrimai

Nirmatrelvirą vieną tiriant su žmogaus kepenų mikrosomomis, CYP3A4 turėjo didžiausią įtaką oksidaciniam nirmatrelviro metabolizmui. Ritonaviras yra CYP3A inhibitorius, kuris padidina nirmatrelviro ir kitų vaistinių preparatų, kurie daugiausiai metabolizuojami CYP3A, koncentraciją plazmoje. Nepaisant vartojimo kartu su farmakokinetinio poveikio stipriku ritonaviru, stiprūs inhibitoriai ir induktoriai gali paveikti nirmatrelviro farmakokinetiką.

Nirmatrelviras neslopina grįžtamai CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ar CYP1A2 *in vitro* kliniškai reikšmingomis koncentracijomis. *In vitro* tyrimo rezultatai parodė, kad nirmatrelviras gali būti CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 ir CYP2C9 induktorius. Klinikinė reikšmė nėra žinoma. Remiantis *in vitro* duomenimis, nirmatrelviras turi žemą potencialą slopinti BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 ir OCT2. Nirmatrelviras galimai slopina MDR1 ir OATP1B1 esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms.

Poveikis nirmatrelviro / ritonaviro farmakokinetikai buvo įvertintas naudojant itrakonazolą (CYP3A inhibitorių) ir karbamazepiną (CYP3A induktorių). Nirmatrelviro AUC_{inf} ir C_{max} pakoreguotų geometrinių vidurkių bandymo ir atskaitos santykis buvo atitinkamai 44,50 % ir 56,82 % po nirmatrelviro / ritonaviro 300 mg/100 mg pavartojimo kartu su keliomis geriamosiomis karbamazepino dozėmis. Nirmatrelviro AUC_{tau} ir C_{max} pakoreguotų geometrinių vidurkių bandymo ir atskaitos santykis buvo atitinkamai 138,82 % ir 118,57 %, kai nirmatrelviras / ritonaviras buvo vartojami kartu su keliomis itrakonazolo dozėmis, palyginti su nirmatrelviro / ritonaviro vartojimu atskirai.

Nirmatrelviro / ritonaviro poveikis kitiems vaistiniams preparatams buvo įvertintas naudojant midazolamą (CYP3A substratą), dabigatraną (P-gp substratą) ir rozuvastatiną (OATP1B1 substratą). Midazolamo AUC_{inf} ir C_{max} pakoreguotų geometrinių vidurkių bandymo ir atskaitos santykis buvo atitinkamai 1 430,02 % ir 368,33 %, kai midazolamo buvo pavartota kartu su keliomis nirmatrelviro / ritonaviro dozėmis, palyginti su midazolamo vartojimu atskirai. Dabigatrano AUC_{inf} ir C_{max} pakoreguotų geometrinių vidurkių bandymo ir atskaitos santykis buvo atitinkamai 194,47 % ir 233,06 %, kai dabigatrano buvo pavartota kartu su keliomis nirmatrelviro / ritonaviro dozėmis, palyginti su dabigatrano vartojimu atskirai. Rozuvastatino AUC_{inf} ir C_{max} pakoreguotų geometrinių vidurkių bandymo ir atskaitos santykis buvo atitinkamai 131,18 % ir 212,44 %, kai rozuvastatino buvo pavartota kartu su keliomis nirmatrelviro / ritonaviro dozėmis, palyginti su rozuvastatino vartojimu atskirai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nirmatrelviro derinio su ritonaviru ikiklinikinių saugumo tyrimų neatlikta.

Nirmatrelviras

Kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo tyrimai neparodė nirmatrelviro rizikos. Vaisingumo, vaisiaus ir embriono vystymosi, prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimuose su žiurkėmis nepageidaujamo poveikio nebuvo stebėta. Tyrimas su vaikingomis triušių patelėmis parodė nepageidaujamą vaisiaus kūno svorio sumažėjimą, nesant reikšmingo toksiškumo vaikingai patelei. Apskaičiuota sisteminė ekspozicija (AUC_{24}) triušių organizme, naudojant maksimalią dozę ir nesant nepageidaujamo poveikio vaisiaus kūno svoriui, buvo maždaug 3 kartus aukštesnė nei ekspozicija žmonėms, vartojant rekomenduojamą terapinę Paxlovid dozę.

Kancerogeninio poveikio tyrimų su nirmatrelviru nebuvo atlikta.

Ritonaviras

Ritonaviro kartotinių dozių toksiškumo tyrimais su gyvūnais nustatyti pagrindiniai tiksliniai organai: kepenys, tinklainė, skydliaukė ir inkstai. Kepenų pokyčiai apėmė kepenų ląstelių, tulžies latakų ir fagocitinių elementų pokyčius ir buvo susiję su kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu. Visų ritonaviro tyrimų su graužikais metu stebėta tinklainės pigmentinio epitelio hiperplazija ir tinklainės degeneracija, tačiau šių radinių nenustatyta tyrimais su šunimis. Ultrastruktūriniai pokyčiai rodo, kad šie tinklainės pakitimai gali būti antrinė fosfolipidozės pasekmė. Visgi klinikiniais tyrimais vaistinio preparato sukeltų akies pokyčių žmonėms nenustatyta. Visi skydliaukės pakitimai nutraukus ritonaviro vartojimą išnyko. Klinikiniai tyrimai su žmonėmis neparodė kliniškai reikšmingų pakitimų skydliaukės funkcijos mėginiuose.

Žiurkėms nustatyta inkstų pokyčių, įskaitant kanalėlių degeneraciją, lėtinį uždegimą ir proteinuriją. Manoma, kad jie susiję su gyvūnų rūšiai būdinga spontanine liga. Be to, klinikiniais tyrimais reikšmingų inkstų sutrikimų nepastebėta.

Genotoksiškumo tyrimai parodė, kad ritonaviras rizikos nekelia. Ilgalaikiai ritonaviro kancerogeniškumo tyrimai su pelėmis ir žiurkėmis parodė šioms gyvūnų rūšims būdingą navikogeninį potencialą, tačiau manoma, kad šis radinys žmonėms neaktualus. Ritonaviras neturėjo poveikio žiurkių vaisingumui. Toksinis poveikis žiurkių raidai (embrionų gaištamumas, sumažėjusi vaisių kūno masė, pavėluotas kaulėjimas ir vidaus organų pokyčiai, įskaitant uždelstą sėklidžių nusileidimą) dažniausiai pasireiškė skiriant vaikingai patelei toksiškas dozes. Toksinis poveikis triušių raidai (embrionų gaištamumas, sumažėjęs vados dydis ir sumažėjusi vaisių kūno masė) pasireiškė skiriant vaikingai patelei toksiškas dozes.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Nirmatrelviro plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė

Laktozė monohidratas

Kroskarmeliozės natrio druska

Koloidinis silicio dioksidas

Natrio stearilfumaratas

Plėvelė:
Hidroksipropilmetilceliuliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis/polietilenglikolis (E1521)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Ritonaviro plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis:
Kopovidonas
Sorbitano lauratas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)
Kalcio-vandenilio fosfatas
Natrio stearilfumaratas

Plėvelė:
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis/polietilenglikolis (E1521)
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Talkas (E553b)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)
Polisorbatas 80 (E433)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

30 tablečių OPA/Al/PVC folijos lizdinėse kortelėse.

Paxlovid supakuotas kartoninėse dėžutėse, kuriose yra 5 parų dozė lizdinėse kortelėse su 30 tablečių.

Kiekvienoje paros lizdinėje kortelėje yra po 4 nirmatrelviro tabletės ir 2 ritonaviro tabletės ryto ir vakaro dozei.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1625/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. sausio 28 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. lapkričio 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2024 m. spalio 3 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.