

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 suaugusiesiems, 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 išpėjimas 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 imunodeficitu 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, pimozidas, 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
- Opioidų antagonistai: naloksegolas
- FDE5 inhibitoriai: avanafilis, sildenafilis, tadalafilis, vardenafilis
- Raminamieji ir/ar migdomieji vaistiniai preparatai: klorazepatas, diazepam, 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
- Antiepilepsiniai vaistiniai preparatai: karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, primidonas
- Cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus stiprikliai: 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 serume 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, galinčių sukelti sunkių, gyvybei pavojingų arba mirtinų reiškinių 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.

I 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 didelę 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 nedidžios 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 nirmatrelviro 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 nirmatrelviru / 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 antiretrovirusinės medžiagos dozėmis, slopina CYP2D6, todėl tikėtina 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 šių narkotinių analgetikų dozę ir atidžiai

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		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).
Antiaritmniai 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 įmanoma, stebėti terapinę dizopiramido koncentraciją.

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	↑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).
Antiastminiai 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 apimtis 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, galimybė. 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
	<p>↑dazatinibas, ↑nilotinibas, ↑vinblastinas, ↑vinkristinas</p>	<p>Skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti koncentracija serume ir padidėti šalutinių reiškinių dažnis.</p>
	<p>↑enkorafenibas, ↑ivosidenibas</p>	<p>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.</p>
	<p>↑fostamatinibas</p>	<p>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.</p>
	<p>↑ibrutinibas</p>	<p>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.</p>
	<p>↑neratinibas</p>	<p>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).</p>

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 bent 75 % (dozavimo instrukcijas žr. venetoklakso PCS).
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. Daugiau informacijos ieškokite apiksabano PCS.
	↑dabigatranas (94 %, 133 %)*	Tikėtina, kad skiriant kartu su Paxlovid padidės dabigatrano koncentracija, todėl padidės kraujavimo rizika. Sumažinkite dabigatrano dozę arba venkite vartojimo kartu. Daugiau informacijos ieškokite dabigatrano PCS.
	↑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 antiretrovirusinės medžiagos dozėmis, 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). Kolchiciną 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
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 tenofoviro alafenamido absorbciją slopindamas P-gp, todėl didėja sisteminė tenofoviro koncentracija.
	↑efavirenzas (21 %)	Efavirenzą vartojant kartu su ritonaviru stebėtas nepageidaujamų reakcijų (pvz., svaigulio, pykinimo, parestezijos) ir laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimų nuo normos (kepenų fermentų suaktyvėjimo) padažnėjimas.

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, ↑ittrakonazolas*	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)	Stipriai padidėjus rifabutino AUC, skiriant kartu su ritonaviru farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis gali reikėti sumažinti rifabutino dozę iki 150 mg 3 kartus per savaitę.
	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 reikšmingo 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 stipriklis 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	Reikia vengti Paxlovid skirti kartu su lerkanidipinu.
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 regulatoriaus stiprikliai	↑eleksakaftoras / tezakaftoras / ivakaftoras, ↑ivakaftoras ↑tezakaftoras / 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
	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. Daugiau informacijos ieškokite saksagliptino PCS.
Endotelino antagonistai	↑bozentanas	Skiriant bozentaną kartu su ritonaviru gali padidėti pusiausvyrinė bozentano maksimali koncentracija (C _{max}) ir AUC.
	↑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).
Auginiai vaistiniai preparatai	paprastoji jonažolė	Auginių 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).
HMG KoA reduktazės inhibitoriai	↑atorvastatinas, fluvastatinas, lovastatinas, pravastatinas, rozuvastatinas, simvastatinas	Tikėtina, kad skiriant kartu su ritonaviru, vartojamu antiretrovirusinės medžiagos arba farmakokinetinių savybių stipriklio dozėmis, 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 rbdmiolizę), vartoti šių vaistinių preparatų kartu su ritonaviru draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Atorvastatino metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A. Rozuvastatino eliminacija nepriklauso nuo CYP3A, tačiau gauta

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		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. Pravastatino ir fluvastatino metabolizmas nepriklauso nuo CYP3A, todėl sąveikos vartojant su ritonaviru nesitikima. Jeigu reikia vartoti HMG-KoA reduktazės inhibitorių, rekomenduojama skirti pravastatiną arba fluvastatiną.
Hormoniniai kontraceptikai	↓etinilestradiolis (40 %, 32 %)	Kadangi skiriant su ritonaviru, vartojamu antiretrovirusinės medžiagos arba farmakokinetinių savybių stipriklio dozėmis, 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, ↑takrolimuzas žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) inhibitoriai: ↑everolimuzas, ↑sirolimuzas	Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, slopina CYP3A4, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti ciklosporino, everolimuzo, sirolimuzo ir takrolimuzo koncentracijos plazmoje. Toks skyrimas kartu svarstytinas tik atidžiai ir reguliariai stebint imunosupresanto koncentracijas serume, 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 apilamai rekomenduojama valdant vaistinių preparatų sąveikas (žr. 4.4 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
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 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, ↑kariprazinas	Rekomenduojama koreguoti aripirazolo, brekspirazolo ir kariprazino dozę. 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
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 antiretrovirusinės medžiagos arba farmakokinetinio poveikio stipriklis dozėmis, pirmąsias keletą dienų reikia elgtis atsargiai, kol pasireiškia alprazolamo metabolizmo indukcija.
	↑buspironas	Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklis 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).
	↑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

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		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, įkvėpjamieji, injekciniai arba į nosį vartojami flutikazono propionatas, triamcinolonas	Pacientams, vartojantiems ritonavirą ir įkvėpjamąjį 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 antiretrovirusinės medžiagos arba farmakokinetinių savybių stipriklio dozėmis, skirti kartu su šiais gliukokortikoidais nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai tikėtina gydymo nauda didesnė už galimą sisteminio 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 reikia stebėti skydliaukę stimuliuojančio hormono (SSH) rodmenis.

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Duomenų apie Paxlovid vartojimą nėščioms moterims nėra, 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

Duomenų apie Paxlovid vartojimą moterims žindymo laikotarpiu nėra.

Nežinoma, ar nirmatrelviras išsiskiria į gydytų moterų arba gyvūnų pieną ir ar jis veikia žindomą naujagimį ar kūdikį arba pieno gamybą. Remiantis nepakankamais paskelbtais duomenimis, ritonaviro randama gydytų moterų piene. Nėra informacijos apie ritonaviro poveikį žindomam naujagimiui ar kūdikiui arba pieno gamybai. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams atmesti negalima. Gydymo Paxlovid metu žindymą reikia nutraukti ir, kaip atsargumo priemonė, 7 paras 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 specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

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 – sistemiskai 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. Slopinant SARS-CoV-2 Mpro, baltymas negali sudaryti poliproteino pirtakų, 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 83 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 pasikeitus >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 veiksnį: 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 suaugusiesiems, 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 suaugusiesiems 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
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)

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

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 proporcinį 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.

Absorbicija

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 pasišalina 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, susidarančių 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 sveikais 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.

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 stiprikliais 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) ir dabigatraną (P-gp 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. Dabigatranas AUC_{inf} ir C_{max} pakoreguotų geometrinių vidurkių bandymo ir atskaitos santykis buvo atitinkamai 194,47 % ir 233,06 %, kai dabigatranas buvo pavartota kartu su keliomis nirmatrelviro / ritonaviro dozėmis, palyginti su dabigatranas 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 mėginuose.

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 šiems 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)
Polietilenglikolis (E1521)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Ritonaviro plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis:

Kopovidonas
Sorbitano lauratas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)
Bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas
Natrio stearilfumaratas

Plėvelė:

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (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 tabletes ir 2 ritonaviro tabletes 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

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vokietija

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Airija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti reikšmingą naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PAXLOVID 150 mg + 100 mg plėvele dengtos tabletės
nirmatrelviras + ritonaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
30 plėvele dengtų tablečių (20 nirmatrelviro tablečių + 10 ritonaviro tablečių)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Nuskenaukite QR kodą, jeigu norite gauti vaisto informacinius duomenis nacionaline kalba.
URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1625/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

paxlovid

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS KORTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PAXLOVID
nirmatrelviras 150 mg tabletė
ritonaviras 100 mg tabletė

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Paxlovid 150 mg + 100 mg plėvele dengtos tabletės nirmatrelviras + ritonaviras

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Paxlovid ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Paxlovid
3. Kaip vartoti Paxlovid
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Paxlovid
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Paxlovid ir kam jis vartojamas

Paxlovid sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos nirmatrelviras ir ritonaviras dviejose skirtingose tabletėse. Paxlovid – tai antivirusinis vaistas, vartojamas gydyti COVID-19 sergančius suaugusius asmenis, kuriems nereikia papildomo deguonies ir kuriems kyla didesnė sunkios formos ligos išsivystymo rizika.

COVID-19 sukelia virusas, vadinamas koronavirusu. Paxlovid stabdo viruso dauginimąsi ląstelėse, todėl virusas nustoja daugintis organizme. Tai gali padėti Jūsų organizmui įveikti virusinę infekciją ir gali neleisti išsivystyti sunkiai ligos formai.

Jeigu po 5 dienų simptomai pasunkėjo arba nepalengvėjo, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Paxlovid

Paxlovid vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija nirmatrelvirui, ritonavirui arba bet kuriai pagalbinei Paxlovid medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu vartojate kurį nors iš toliau nurodytų vaistų. Šie vaistai, vartojami kartu su Paxlovid, gali sukelti sunkų arba gyvybei pavojingą šalutinį poveikį arba turėti poveikį Paxlovid veikimui:
 - alfuzozinas (vartojamas padidėjusios prostatos sukeltiems simptomams gydyti);
 - ranolazinas (vartojamas lėtinės išeminės širdies ligos sukeltam krūtinės skausmui [krūtinės angina] gydyti);
 - dronedaronas, propafenonas, chinidinas (vartojami širdies sutrikimams gydyti ir nereguliariam širdies ritmui koreguoti);
 - rifampicinas, rifapentinas (vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti);
 - apalutamidas, neratinibas, venetoklaksas (vartojami vėžiui gydyti);

- karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, primidonas (vartojami traukulių priepuoliams išvengti ir suvaldyti);
- kolchicinas (vartojamas podagrai gydyti);
- terfenadinas (vartojami alergijoms gydyti);
- lurazidonas (vartojamas šizofrenijai gydyti);
- pimozidas, kvetiapienas (vartojami šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui, sunkiai depresijai gydyti ar esant neįprastų minčių arba pojūčių);
- silodozinas (skirtas išvešėjusiai priešinei liaukai (prostatai) gydyti);
- eplerenonas ir ivabradinas (skirti širdies ir (arba) kraujagyslių sutrikimams gydyti);
- dihidroergotaminas ir ergotaminas (vartojami migreniniam galvos skausmui gydyti);
- ergonovinas ir metilergonovinas (vartojami pernelyg stipriam kraujavimui, sukeltam gimdymo arba aborto, stabdyti);
- cisapridas (vartojamas palengvinti tam tikras skrandžio problemas);
- paprastoji jonažolė (*Hypericum perforatum*) (augalinis vaistas, kurio preparatai vartojami depresijos ir nerimo atveju);
- voklosporinas (skirtas imuniteto sutrikimams gydyti);
- lovastatinas, simvastatinas, lomitapidas (vartojami cholesterolio koncentracijai kraujyje sumažinti);
- eletriptanas (skirtas migreniniam galvos skausmui gydyti);
- lumakaftoras / ivakaftoras (vartojami cistinei fibrozei gydyti);
- finerenonas (vartojamas lėtinei inkstų ligai, susijusiai su 2 tipo diabetu, gydyti);
- naloksegolas (vartojamas opioidų sukeltam vidurių užkietėjimui gydyti);
- avanafilis, vardenafilis (vartojami erekcijos funkcijos sutrikimui [dar vadinamam impotencija] gydyti);
- sildenafilis, tadalafilis (vartojami erekcijos funkcijos sutrikimui [dar vadinamam impotencija] gydyti arba plaučių arterinei hipertenzijai [aukštam kraujospūdžiui plautinėje arterijoje] gydyti);
- klorazepatas, diazepamai, estazolamas, flurazepamas, triazolamas, per burną vartojamas midazolamas (vartojami nerimui sumažinti ir (arba) esant miego sutrikimui);
- tolvaptanas, skirtas hiponatremijai (natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimui) gydyti.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Alerginės reakcijos

Žmonėms, vartojantiems Paxlovid, net po 1 dozės gali pasireikšti alerginių reakcijų, įskaitant sunkias alergines reakcijas (vadinamas anafilaksija), ir sunkių odos reakcijų (vadinamų toksine epidermio nekrolize ir Stivenso-Džonsono sindromu). Nustokite vartoti Paxlovid ir iškart skambinkite gydytojui, jeigu pasireiškė bet kuris iš šių alerginės reakcijos simptomų:

- sunku nuryti arba kvėpuoti;
- patino liežuvis, burna arba veidas;
- gniaužia gerklę;
- užkimote;
- pasireiškė niežėjimas;
- išbėrė odą;
- oda paraudo ir pasidarė skausminga;
- ant odos atsirado pūslių, oda ėmė luptis;
- burnoje ar ant lūpų atsirado pūslių ar žaizdelių.

Kepenų liga

Pasakykite gydytojui, jei sergate ar sirgote kepenų liga. Kepenų fermentų nukrypimai, hepatitas ir gelta pasireiškė pacientams, gaunantiems ritonaviro.

Inkstų liga

Pasakykite gydytojui, jei sergate ar sirgote inkstų liga.

Aukštas kraujospūdis

Pasakykite gydytojui, jei turite aukštą kraujospūdį. Prieš pradėdant vartoti Paxlovid ir vartojant šį vaistą, gydytojui gali tekti patikrinti Jūsų kraujospūdį. Gauta pranešimų apie aukštą kraujospūdį Paxlovid vartojantiems žmonėms, ypač vyresnio amžiaus asmenims.

ŽIV-1 atsparumo išsivystymo rizika

Jei Jūs sergate negydyta ar nekontroliuojama ŽIV infekcija, Paxlovid gali ateityje pabloginti kai kurių vaistų nuo ŽIV veikimą.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite Paxlovid jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes Paxlovid netirtas su vaikais ir paaugliais.

Kiti vaistai ir Paxlovid

Yra ir daugiau vaistų, kurių negalima vartoti kartu su Paxlovid. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui (-ams) arba vaistininkui:

- vaistai, vartojami vėžiui gydyti, pavyzdžiui, afatinibas, abemaciclibas, ceritinibas, dazatinibas, enkorafenibas, fostamatibinas, ibrutinibas, ivosidenibas, nilotinibas, vinblastinas ir vinkristinas;
- vaistai, vartojami kraujui skystinti (antikoagulantai), pavyzdžiui, varfarinas, rivaroksabanas, dabigatranas ir apiksabanas;
- vaistai, vartojami traukuliams gydyti, pavyzdžiui, divalproeksas, lamotriginas ir klonazepamas;
- vaistai, vartojami metant rūkyti, pavyzdžiui, bupropionas;
- vaistai, vartojami alergijoms gydyti, pavyzdžiui, feksofenadinas ir loratadinas;
- vaistai, vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti, pavyzdžiui, itrakonazolas ir vorikonazolas;
- vaistai Kušingo sindromui gydyti – kai organizmas išskiria per daug kortizolio, pvz., ketokonazolo tabletės;
- vaistai, vartojami ŽIV infekcijai gydyti, pavyzdžiui, efavirenzas, maravirokas, raltegraviras, zidovudinas ir biktgraviras / emtricitabinas / tenofoviras;
- vaistai, vartojami infekcijoms gydyti (antibiotikai ir antimikobakteriniai vaistai), pavyzdžiui, atovakvonas, klaritromicinas, eritromicinas, fuzido rūgštis (vartojama per burną arba leidžiama į veną), bedakvilinas, rifabutinas, delamanidas ir sulfametoksazolas / trimetoprimas;
- vaistai, vartojami šizofrenijai ir neįprastoms mintims ar jausmams gydyti, pavyzdžiui, klozapinas;
- vaistai, vartojami psichikos ir nuotaikos sutrikimams gydyti, pavyzdžiui, haloperidolis, risperidonas ir tioridazinas;
- vaistai, vartojami aukštam kraujospūdžiui kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka į plaučius, gydyti, pavyzdžiui, bozentanas ir riociguatas;
- vaistai, vartojami aukštam kraujospūdžiui (hipertenzijai) gydyti, pavyzdžiui, amlodipinas, diltiazemas, felodipinas, lerkanidipinas, nikardipinas, nifedipinas ir verapamilis;
- vaistai, vartojami širdies ir (arba) kraujagyslių ligoms gydyti, pavyzdžiui, aliskirenas, tikagreloras, cilostazolas ir klopidogrelis;
- vaistai, vartojami širdies sutrikimams gydyti ir nereguliariam širdies ritmui koreguoti, pavyzdžiui, digoksinas, amiodaronas, flekainidas ir dizopiramidas;
- vaistai, vartojami cistinei fibrozei gydyti, pavyzdžiui, ivakaftoras, eleksakaftoras / tezakaftoras / ivakaftoras ir tezakaftoras / ivakaftoras;
- vaistai, vartojami cukriniam diabetui gydyti, pavyzdžiui, saksagliptinas;
- vaistai, vartojami hepatito C viruso infekcijai gydyti, pavyzdžiui, glekapreviras / pibrentasviras ir sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras;
- vaistai, vartojami cholesterolio koncentracijai kraujyje sumažinti, pavyzdžiui, atorvastatinas, fluvastatinas, pravastatinas ir rozuvastatinas;
- vaistai, vartojami migreniniam galvos skausmui gydyti, pavyzdžiui, rimegepantas;
- vaistai, vartojami šlapimo nelaikymui gydyti, pavyzdžiui, darifenacinas ir solifenacinas;
- vaistai, vartojami psichikos sveikatos sutrikimams gydyti, pavyzdžiui, aripiprazolas, breksipiprazolas ir kariprazinas;
- vaistai, vartojami imuninei sistemai slopinti, pavyzdžiui, ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas ir takrolimuzas;

- vaistai, vartojami autoimuniniams sutrikimams, įskaitant reumatoidinį artritą, psoriazinį artritą ar opinį kolitą, gydyti, pavyzdžiui, tofacitinibas ir upadacitinibas;
- vaistai, vartojami stipriam skausmui malšinti, pavyzdžiui, morfinas, fentanilis, oksikodonas, metadonas, buprenorfinas, kiti į morfina panašūs vaistai, petidinas ir piroksikamas;
- vaistai, vartojami kaip raminamieji, hipnoziniai ir migdomieji preparatai, pavyzdžiui, alprazolamas, buspironas ir zolpidemas;
- vaistai, vartojami dėmesio sutrikimui arba miego sutrikimui, vadinamam narkolepsija, gydyti, pavyzdžiui, amfetaminai;
- steroidai, įskaitant kortikosteroidus, vartojami uždegimui gydyti, pavyzdžiui, budezonidas, deksametazonas, flutikazonas, prednizolonas ir triamcinolonas;
- vaistai, vartojami astmai ir kitiems su plaučiais susijusiems sutrikimams, kaip kad lėtinė obstrukcinė plaučių liga [LOPL], gydyti, pavyzdžiui, salmeterolis ir teofilinas;
- vaistai, vartojami depresijai gydyti, pavyzdžiui, amitriptilinas, fluoksetinas, imipraminas, nortriptilinas, paroksetinas ir sertralinas;
- vaistai, vartojami skydliaukės pakeičiamajai terapijai, pavyzdžiui, levotiroksinas;
- vaistas, vartojamas padidėjusiai prostatai gydyti, pavyzdžiui, tamsulozinas;
- bet kuris iš šių kitų vaistų:
 - per burną arba su pleistru vartojami kontraceptikai, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, skirto nėštumui išvengti;
 - injekcijos būdu leidžiamas midazolamas (skirtas sedacijai [kai žmogus nemiega, tačiau būna labai atsipalaidavęs, ramus ir apsnūdęs medicininio tyrimo arba procedūros metu] arba nejautrai sukelti).

Su Paxlovid sąveikauja daug vaistų. **Turėkite savo vartojamų vaistų sąrašą, kad galėtumėte jį parodyti gydytojui (-ams) ir vaistininkui.** Nepradėkite vartoti naujų vaistų apie tai nepranešę gydytojui (-ams). Gydytojas (-ai) gali Jums pasakyti, ar saugu vartoti Paxlovid su kitais vaistais.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nepakanka informacijos, ar Paxlovid saugu vartoti nėštumo laikotarpiu. Jeigu esate nėščia, Paxlovid vartoti nerekomenduojama, nebent Jūsų klinikinė būklė tokia, kad ją reikia gydyti Paxlovid. Rekomenduojama Paxlovid vartojimo laikotarpiu ir, kaip atsargumo priemonę - 7 dienas pasibaigus gydymui Paxlovid, susilaikyti nuo lytinių santykių arba naudoti kontracepciją. Jeigu naudojate hormoninę kontracepciją, Paxlovid gali sumažinti šio vaisto veiksmingumą, todėl rekomenduojama naudoti prezervatyvą arba kitą nehormoninę kontracepcijos metodą. Gydytojas Jums patars kiek laiko būtina naudotis šiuo papildomu kontracepcijos metodu.

Nėra informacijos apie Paxlovid vartojimą žindymo metu. Vartojant Paxlovid ir, kaip atsargumo priemonę - 7 dienas pasibaigus gydymui Paxlovid, žindyti kūdikio negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Paxlovid neveikia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Paxlovid sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Paxlovid sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip vartoti Paxlovid

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Paxlovid sudėtyje yra 2 vaistai: nirmatrelviras ir ritonaviras. Rekomenduojama dozė yra 2 tabletės nirmatrelviro (rožinės tabletės) su 1 tablete ritonaviro (balta tabletė), vartojamos per burną du kartus per parą (ryte ir vakare).

Gydymo kursas trunka 5 paras. Kiekvienai dozei vartokite visas 3 tabletes kartu vienu metu.

Jeigu sergate inkstų liga, pasitarkite su sveikatos priežiūros specialistu, kokia Paxlovid dozė Jums tinkama.

Nurykite tabletes visas. Tablečių nekramtykite, nelaužykite ar netraiškykite. Paxlovid galima vartoti su maistu arba be jo.

Ką daryti pavartojus per didelę Paxlovid dozę?

Jeigu pavartojote per daug Paxlovid, nedelsdami paskambinkite savo sveikatos priežiūros specialistui arba vykite į artimiausią ligoninės greitosios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Paxlovid

Jeigu pavėlavote išgerti Paxlovid dozę ne daugiau kaip 8 valandas nuo įprasto vartojimo laiko, suvartokite ją iškart, kai prisiminsite. Jeigu pavėlavote išgerti dozę daugiau nei 8 valandas, praleiskite pamirštą dozę, o kitą dozę suvartokite įprastu laiku.

Nevartokite dviejų Paxlovid dozių vienu metu.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Paxlovid

Net jeigu pasijusite geriau, nenustokite vartoti Paxlovid nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Viduriavimas
- Vėmimas
- Pykinimas
- Pakitęs skonio pojūtis (pvz., metalo skonis, kartus skonis)
- Galvos skausmas

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Alerginė reakcija
- Aukštas kraujospūdis
- Pilvo skausmas
- Raumenų skausmas
- Odos išbėrimas (praneštas ir kaip alerginės reakcijos požymis)

Retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

- Sunki alerginė reakcija, vadinama anafilaksija (pvz., liežuvio, burnos ir veido patinimas, rijimo arba kvėpavimo sutrikimas, gerklės gniaužimas ar užkimimas)

- Sunkios odos reakcijos, vadinamos toksine epidermio nekrolize ir Stivenso-Džonsono sindromu (oda gali parausti ir skaudėti, ant odos gali atsirasti pūslių ir ji gali luptis, burnoje ar ant lūpų gali atsirasti pūslių ar žaizdelių)
- Negalavimas
- Niežėjimas (praneštas ir kaip alerginės reakcijos požymis)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Paxlovid

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės arba lizdinės kortelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Paxlovid sudėtis

- Šio vaisto veikliosios medžiagos yra nirmatrelviras ir ritonaviras.
 - Kiekvienoje rožinėje plėvele dengtoje nirmatrelviro tabletėje yra 150 mg nirmatrelviro.
 - Kiekvienoje baltoje plėvele dengtoje ritonaviro tabletėje yra 100 mg ritonaviro.
- Nirmatrelviro tabletės pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas (žr. „Paxlovid sudėtyje yra laktozės“ 2 skyriuje), kroskarmeliozės natrio druska, koloidinis silikono dioksidas ir natrio stearilfumaratas (žr. „Paxlovid sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje). Tabletės dengiančioje plėvelėje yra hidroksipropilmetilceliuliozės, titano dioksido, polietilenglikolio ir raudonojo geležies oksido.
- Ritonaviro tabletės pagalbinės medžiagos yra kopovidonas, sorbitano lauratas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas, natrio stearilfumaratas. Tabletės dengiančioje plėvelėje yra hipromeliozės, titano dioksido, makrogolio, hidroksipropilceliuliozės, talko, koloidinio bevandenio silicio dioksido ir polisorbato 80.

Paxlovid išvaizda ir kiekis pakuotėje

Paxlovid plėvele dengtos tabletės tiekiamos kartoninėje dėžutėje su penkiomis paros dozių lizdinėmis kortelėmis, kuriose yra iš viso 30 tablečių.

Kiekvienoje paros lizdinėje kortelėje yra 4 tabletės nirmatrelviro (po 150 mg kiekviena) ir 2 tabletės ritonaviro (po 100 mg kiekviena) ir nurodyta, kurias tabletes reikia vartoti ryte, o kurias vakare (vadovaukitės saulės ir mėnulio simboliais).

Nirmatrelviro 150 mg plėvele dengtos tabletės yra rožinės, ovalios, vienoje jų pusėje įspausta „PFE“, o kitoje pusėje – „3CL“.

Ritonaviro 100 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba balkšvos, kapsulės formos, vienoje jų pusėje įspausta „H“, o kitoje pusėje – „R9“.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vokietija

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

España

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

France

Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Jeigu norite peržiūrėti pakuotės lapelį įvairiomis kalbomis, nuskenokite kodą mobiliuoju įrenginiu.



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

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.