

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Paxlovid 150 mg + 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra sārtā apvalkotā tablete satur 150 mg nirmatrelvīra (*Nirmatrelvirum*).

Katra baltā apvalkotā tablete satur 100 mg ritonavīra (*Ritonavirum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra sārtā 150 mg nirmatrelvīra apvalkotā tablete satur 176 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Nirmatrelvīrs

Apvalkotā tablete (tablete).

Sārtā, ovāla, aptuveni 17,6 mm gara un 8,6 mm plata tablete ar iespiestiem uzrakstiem “PFE” vienā pusē un “3CL” otrā pusē.

Ritonavīrs

Apvalkotā tablete (tablete).

Baltas vai gandrīz baltas kapsulas formas, aptuveni 17,1 mm garas un 9,1 mm platas tabletes ar iespiestiem uzrakstiem "H" vienā pusē un “R9” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Paxlovid ir paredzēts 2019. gada koronavīrusa slimības (COVID-19) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija un kuriem ir paaugstināts smagas COVID-19 slimības attīstīšanās risks (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 300 mg nirmatrelvīra (divas 150 mg tabletes) un 100 mg ritonavīra (viena 100 mg tablete), lietojot iekšķīgi visas tabletes vienlaicīgi ik pēc 12 stundām 5 dienas. Paxlovid jālieto, cik drīz vien iespējams pēc COVID-19 diagnosticēšanas un 5 dienu laikā no simptomu parādīšanās. Ir ieteicams pabeigt visu 5 dienu ārstēšanas kursu, pat ja pacientam pēc Paxlovid terapijas uzsākšanas nepieciešama hospitalizācija smagas vai kritiski smagas COVID-19 slimības dēļ.

Ja pacients aizmirst lietot Paxlovid devu līdz 8 stundām no laika, kad zāles parasti tiek lietotas,

pacientam tās jālieto, tiklīdz tas ir iespējams, un jāturpina ierastais zāļu lietošanas grafiks. Ja pacients aizmirst lietot devu ilgāk par 8 stundām, pacients nedrīkst lietot aizmirsto devu, un tā vietā ir jāturpina lietot zāles ierastajā laikā. Pacients nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($aGF\bar{A} \geq 60$ līdz < 90 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($aGF\bar{A} \geq 30$ līdz < 60 ml/min) Paxlovid deva jāsamazina līdz 150 mg/100 mg nirmatrelvīra/ritonavīra ik pēc 12 stundām 5 dienas, lai novērstu pārmērīgu iedarbību (šī devas pielāgošana nav klīniski pārbaudīta). Paxlovid nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem [$aGF\bar{A} < 30$ ml/min, ieskaitot hemodialīzes pacientus ar nieru slimību terminālā stadijā (ESRD - *End Stage Renal Disease*)] (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Īpaša uzmanība pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem

Dienas blisterī ir divas atdalītas daļas, katrā daļā ir divas tabletes nirmatrelvīra un viena tablete ritonavīra, kas atbilst ikdienas lietošanai standarta devā.

Tādēļ pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir jābrīdina par to, ka ik pēc 12 stundām jālieto tikai viena tablete nirmatrelvīra un viena tablete ritonavīra.

Aknu darbības traucējumi

Paxlovid devas pielāgošana pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama. Paxlovid nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga terapija ar ritonavīru vai kobicistatu saturošu terapiju

Paxlovid devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) vai C hepatīta vīrusa (HCV) infekciju, kuri saņem ritonavīru vai kobicistatu saturošu terapiju, jāturpina ārstēšana, kā norādīts.

Pediātriskā populācija

Paxlovid drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Nirmatrelvīrs jālieto vienlaicīgi ar ritonavīru. Nespēja nodrošināt vienlaicīgu nirmatrelvīra un ritonavīra lietošanu izraisīs nepietiekamu šīs aktīvās vielas koncentrāciju plazmā, lai sasniegtu vēlamu terapeitisko efektu.

Paxlovid var lietot kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tabletes jānorij veselas, tās nedrīkst sakošļāt, sadalīt vai sasmalcināt, jo šobrīd dati nav pieejami.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Tālāk norādītais zāļu uzskaitījums jāuzskata par vadlīnijām, nevis visaptverošu sarakstu ar zālēm, kuru lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta.

Zāles, kuru klīrenss ir lielā mērā atkarīgs no CYP3A un kuru paaugstināta koncentrācija plazmā saistīta ar nopietnām un/vai dzīvībai bīstamām reakcijām.

- Alfa₁-adrenoreceptoru antagonisti: alfuzosīns
- Pretstenokardijas līdzekļi: ranolazīns
- Antiaritmiskie līdzekļi: dronedarons, propafenons, hinidīns
- Pretvēža līdzekļi: neratinibs, venetoklakss
- Pretpodagras līdzekļi: kolhicīns
- Antihistamīni: terfenadīns
- Antipsihotiskie/neiroleptiskie līdzekļi: lurazidons, pimozīds, kvetiapīns
- Zāles labdabīgai prostatas hiperplāzijas ārstēšanai: silodozīns
- Zāles sirds un asinsvadu slimību ārstēšanai: eplerenons, ivabradīns
- Melnā rudzu grauda atvasinājumi: dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns
- Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi: cisaprīds
- Imūnsupresanti: voklosporīns
- Seruma lipīdus modificējošie līdzekļi:
 - HMG Co-A reduktāzes inhibitori: lovastatīns, simvastatīns
 - Mikrosomālās triglicerīdu pārneses proteīna (MTTP) inhibitors: lomitapīds
- Zāles migrēnas ārstēšanai: eletriptāns
- Mīneralokortikoīdu receptoru antagonisti: finerenons
- Opioīdu antagonisti: naloksegols
- PDE5 inhibitori: avanafilis, sildenafilis, tadalafilis, vardenafilis
- Sedatīvie/miega līdzekļi: klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms, iekšķīgi lietojams midazolāms un triazolāms
- Vazopresīna receptoru antagonisti: tolvaptāns

Zāles, kas ir spēcīgi CYP3A induktori, jo ievērojami samazināta nirmatrelvīra/ritonavīra koncentrācija plazmā var izraisīt virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu un rezistences veidošanos.

- Antibiotikas: rifampicīns, rifapentīns
- Pretvēža zāles: apalutamīds
- Pretkrampju līdzekļi: karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, primidons
- Cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora pastiprinātāji: lumakaftors/ivakaftors
- Augu izcelsmes līdzekļi: divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*)

Paxlovid lietošanu nevar sākt uzreiz pēc CYP3A4 induktoru lietošanas pārtraukšanas, nesēn pārtraukta CYP3A4 induktora aizkavētās ietekmes dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāapsver multidisciplināra pieeja (piemēram, iesaistot ārstus un klīniskās farmakoloģijas speciālistus), lai noteiktu adekvātu Paxlovid lietošanas uzsākšanas laiku, ņemot vērā nesēn pārtrauktā CYP3A induktora aizkavēto ietekmi un nepieciešamību uzsākt Paxlovid lietošanu 5 dienu laikā no simptomu parādīšanās.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nopietnu nevēlamo blakusparādību risks saistībā ar mijiedarbību ar citām zālēm

Zāļu mijiedarbības pārvaldība augsta riska COVID-19 pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem vairākas zāles, var būt sarežģīta, un tai ir nepieciešama pilnīga izpratne par mijiedarbības veidu un apjomu ar visām vienlaicīgi lietotajām zālēm. Noteiktiem pacientiem zāļu mijiedarbības izvērtēšanā jāapsver multidisciplināra pieeja (piemēram, iesaistot ārstus un klīniskās farmakoloģijas speciālistus), īpaši, ja tiek atlikta vienlaicīgi lietoto zāļu lietošana, to devas tiek samazinātas vai ja nepieciešams uzraudzīt nevēlamās blakusparādības.

Paxlovid ietekme uz citām zālēm

Ārstēšanas uzsākšana ar Paxlovid, CYP3A inhibitoru, pacientiem, kuri lieto CYP3A metabolizētas zāles, vai CYP3A metabolizētu zāļu lietošanas uzsākšana pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar Paxlovid, var paaugstināt CYP3A metabolizēto zāļu koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Paxlovid vienlaicīga lietošana ar kalcineirīna inhibitoriem un mTOR inhibitoriem

Nepieciešama multidisciplināra pieeja (piemēram, iesaistot ārstus, imūnsupresīvās terapijas speciālistus un/vai klīniskās farmakoloģijas speciālistus), lai īstenotu šādas komplikētas zāļu vienlaicīgas lietošanas pārvaldību, rūpīgi un regulāri kontrolējot imūnsupresantu koncentrāciju serumā un pielāgotu imūnsupresantu devu atbilstoši jaunākajām vadlīnijām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz Paxlovid

Ārstēšana ar zālēm, kas inhibē vai inducē CYP3A, var attiecīgi paaugstināt vai samazināt Paxlovid koncentrāciju.

Šī mijiedarbība var izraisīt:

- klīniski nozīmīgas nevēlamās blakusparādības, kas potenciāli var izraisīt nopietnus, dzīvībai bīstamus vai letālus notikumus saistībā ar vienlaicīgi lietoto zāļu iedarbības pastiprināšanos;
- klīniski nozīmīgas nevēlamās blakusparādības saistībā ar Paxlovid iedarbības pastiprināšanos;
- Paxlovid terapeitiskās iedarbības zudumu un iespējamās vīrusu rezistences veidošanos.

Zāles, kuru lietošana kopā ar nirmatrelovīra/ritonavīru ir kontrindicēta, kā arī potenciāli nozīmīgas mijiedarbības ar citām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu) ir norādītas 1. tabulā. Pirms Paxlovid terapijas un tās laikā ir jāņem vērā iespējamā mijiedarbība ar citām zālēm; Paxlovid terapijas laikā ir jāpārskata vienlaicīgi lietotās zāles un jāuzrauga, vai pacientam nerodas ar vienlaicīgi lietotajām zālēm saistītas nevēlamās blakusparādības.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ir ziņots par anafilaksi, paaugstinātas jutības reakcijām un nopietnām ādas reakcijām (tostarp toksisku epidermas nekrolīzi un Stīvensa-Džonsona sindromu), lietojot Paxlovid (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas klīniski nozīmīgas paaugstinātas jutības reakcijas vai anafilakses pazīmes un simptomi, nekavējoties jāpārtrauc Paxlovid lietošana un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana un/vai uzturoša terapija.

Smagi nieru darbības traucējumi

Klīniskie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami (tajā skaitā par pacientiem ar ESRD). Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), Paxlovid lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem var izraisīt pārmērīgu iedarbību ar iespējamu toksicitāti. Kamēr nav veikti atbilstoši pētījumi, šobrīd nevar sniegt ieteikumus par devu pielāgošanu. Tāpēc Paxlovid nedrīkst nozīmēt pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min, ieskaitot hemodialīzes pacientus ar ESRD).

Smagi aknu darbības traucējumi

Nav pieejami farmakokinētikas un klīniskie dati pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tāpēc Paxlovid nedrīkst nozīmēt pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuri ārstēti ar ritonavīru, ziņots par aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos, klīnisku hepatītu un dzelti. Tādēļ, lietojot Paxlovid pacientiem ar esošām aknu slimībām, aknu enzīmu patoloģijām vai hepatītu, ir jāievēro piesardzība.

Asinsspiediena paaugstināšanās

Ārstēšanas ar Paxlovid laikā ziņots par hipertensijas gadījumiem, kas parasti nebija nopietni un bija pārejoši. Īpaša uzmanība, tajā skaitā regulāra asinsspiediena kontrole, jāpievērš gados vecākiem pacientiem, jo viņiem ir lielāks nopietnu hipertensijas komplikāciju risks.

Rezistences pret HIV-1 infekciju attīstīšanās risks

Tā kā nirmatrelvīru lieto vienlaicīgi ar ritonavīru, pastāv risks, ka pacientiem ar nekontrolētu vai nediagnosticsētu HIV-1 infekciju attīstīsies HIV-1 rezistence pret HIV proteāzes inhibitoriem.

Palīgvielas

Nirmatrelvīra tabletes satur laktozi. Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nirmatrelvīra un ritonavīra tabletes katra satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz Paxlovid

Nirmatrelvīrs un ritonavīrs ir CYP3A substrāti.

Paxlovid vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas inducē CYP3A, var samazināt nirmatrelvīra un ritonavīra koncentrāciju plazmā un samazināt Paxlovid terapeitisko iedarbību.

Paxlovid vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas inhibē CYP3A4, var palielināt nirmatrelvīra un ritonavīra koncentrāciju plazmā.

Paxlovid ietekme uz citām zālēm

Zāles, kas ir CYP3A4 substrāti

Paxlovid (nirmatrelvīrs/ritonavīrs) ir spēcīgs CYP3A inhibitors un paaugstina tādu zāļu koncentrāciju plazmā, kuras galvenokārt metabolizējas ar CYP3A starpniecību. Tādēļ nirmatrelvīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana ar zālēm, kuru klīrenss galvenokārt ir atkarīgs no CYP3A un kuru paaugstināta koncentrācija plazmā saistīta ar nopietniem un/vai dzīvībai bīstamiem notikumiem, ir kontraindicēta (skatīt 1. tabulu). Vienlaicīga lietošana ar citiem CYP3A4 substrātiem, kas var izraisīt potenciāli nozīmīgu mijiedarbību (skatīt 1. tabulu), apsverama tikai tad, ja ieguvumi atsver risku.

Zāles, kas ir CYP2D6 substrāti

Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro*, ritonavīram piemīt augsta afinitāte pret vairākām citohroma P450 (CYP) izoformām, un tas var nomākt oksidēšanos šādā secībā: CYP3A4 > CYP2D6. Paxlovid vienlaicīga lietošana ar CYP2D6 zāļu substrātiem var palielināt CYP2D6 substrātu koncentrāciju.

Zāles, kas ir p-glikoproteīna substrāti

Paxlovid piemīt arī augsta afinitāte pret P-glikoproteīnu (P-gp) un tas inhibē šo transportvielu; tādēļ vienlaicīgas terapijas gadījumā jāievēro piesardzība. Rūpīgi jāuzrauga zāļu drošums un efektivitāte, un attiecīgi var pielāgot devas samazināšanu vai izvairīties no vienlaicīgas lietošanas.

Paxlovid var inducēt glikuronidāciju un oksidāciju ar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19, tādējādi palielinot dažu zāļu biotransformāciju, kuras tiek metabolizētas šajā signālceļā un var samazināt šo zāļu sistēmisko ietekmi, kas var samazināt vai saīsināt to terapeitisko iedarbību.

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, nirmatrelvīrs var inhibēt MDR1 un OATP1B1 klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Īpaši zāļu mijiedarbības pētījumi, kas veikti ar Paxlovid, liecina, ka zāļu mijiedarbību galvenokārt izraisa ritonavīrs. Tādējādi zāļu mijiedarbība, kas saistīta ar ritonavīru, attiecas arī uz Paxlovid.

Zāļu uzskaitījumu 1. tabulā jāuzskata par vadlīnijām, nevis visaptverošu sarakstu ar zālēm, kuras ir kontraindicētas vai kurām iespējama mijiedarbība ar nirmatrelvīru/ritonavīru.

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|--|--|---|
| Alfa ₁ -adrenoreceptoru antagonisti | <p>↑Alfuzosīns</p> <p>↑Tamsulosīns</p> | <p>Paaugstināta alfuzosīna koncentrācija plazmā var izraisīt smagu hipotensiju, tāpēc tas ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Tamsulosīnu plaši metabolizē galvenokārt CYP3A4 un CYP2D6, un šos abus enzīmus inhibē ritonavīrs. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar Paxlovid.</p> |
| Amfetamīna atvasinājumi | ↑Amfetamīns | Ritonavīrs, lietojot to kā pretretrovīrusu līdzekli, visticamāk, inhibēs CYP2D6, kā rezultātā sagaidāms, ka paaugstināsies amfetamīna un tā atvasinājumu koncentrācija. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Paxlovid, ieteicams rūpīgi kontrolēt nevēlamas blakusparādības. |
| Pretsāpju līdzekļi | <p>↑Buprenorfīns (57%, 77%)</p> <p>↑Fentanils ↑Oksikodons</p> <p>↓Metadons (36%, 38%)</p> <p>↓Morfīns</p> <p>↑Petidīns</p> | <p>Buprenorfīna un tā aktīvā metabolīta līmeņa paaugstināšanās plazmā neizraisīja klīniski nozīmīgas farmakodinamiskas izmaiņas pacientiem, kuriem ir tolerance pret opioīdiem. Tādēļ, lietojot šīs zāles kopā, buprenorfīna devas pielāgošana var nebūt nepieciešama.</p> <p>Ritonavīrs inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama šo narkotisko pret sāpju līdzekļu koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Ja nepieciešams šīs zāles lietot kopā ar Paxlovid, jāapsver iespēja samazināt narkotisko pret sāpju līdzekļu devu un rūpīgi jāuzrauga terapeitiskā iedarbība un nevēlamās blakusparādības (tajā skaitā elpošanas nomākums). Plašāku informāciju skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.</p> <p>Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju, glikuronizācijas indukcijas dēļ var būt nepieciešama lielāka metadona deva. Jāapsver devas pielāgošana, ņemot vērā pacienta klīnisko atbildes reakciju uz metadona terapiju.</p> <p>Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju, glikuronizācijas indukcijas dēļ var pazemināties morfīna līmenis.</p> <p>Vienlaicīga lietošana var izraisīt pastiprinātu vai ilgstošu opioīdu iedarbību. Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana,</p> |

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C _{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|----------------------------|--|--|
| | ↓Piroksikāms | <p>jāapsver iespēja samazināt petidīna devu. Jāuzrauga elpošanas nomākums un sedācija.</p> <p>Samazināta piroksikāma iedarbība Paxlovid izraisītas CYP2C9 indukcijas dēļ.</p> |
| Pretstenokardijas līdzekļi | ↑Ranolazīns | Tā kā ritonavīrs inhibē CYP3A, ir sagaidāma ranolazīna koncentrācijas paaugstināšanās. Vienlaicīga lietošana ar ranolazīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Antiaritmiskie līdzekļi | ↑Amiodarons ↑Flekainīds ↑Digoksīns ↑Dizopiramīds ↑Dronedarons ↑Propafenons ↑Hinidīns | <p>Ņemot vērā to, ka pastāv amiodarona vai flekainīda iedarbības nozīmīgas palielināšanās risks un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas, ja vien nav saņemta multidisciplināra konsultācija, lai to droši varētu pārvaldīt.</p> <p>Šī mijiedarbība var būt saistīta ar P-gp mediētām digoksīna izvades izmaiņām, lietojot ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju. Paredzams, ka palielināsies digoksīna zāļu koncentrācija. Ja iespējams, jāuzrauga digoksīna līmenis un digoksīna drošums un efektivitāte.</p> <p>Ritonavīrs var paaugstināt dizopiramīda koncentrāciju plazmā, kas savukārt var paaugstināt nevēlamo blakusparādību, piemēram, sirds aritmiju, risku. Lietošanas laikā jāievēro piesardzība un ieteicama dizopiramīda terapeitiskās koncentrācijas uzraudzība, ja tāda ir pieejama.</p> <p>Vienlaicīgi lietojot ar ritonavīru, iespējama dronedarona, propafenona un hinidīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā, tāpēc vienlaicīga lietošana ar ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> |
| Pretastmas līdzekļi | ↓Teofilīns (43%, 32%) | Lietojojot vienlaicīgi ar ritonavīru, CYP1A2 indukcijas dēļ var būt nepieciešama lielāka teofilīna deva. |
| Pretvēža līdzekļi | ↑Abemaciklībs | Tā kā ritonavīrs inhibē CYP3A4, var paaugstināties koncentrācija serumā. Ir jāizvairās no vienlaicīgas abemaciklība un Paxlovid lietošanas. Ja zāļu vienlaicīga lietošana tomēr ir nepieciešama, ieteikumus devas pielāgošanai skatīt abemaciklība zāļu aprakstā. Jāuzrauga ar abemaciklība lietošanu saistītu nevēlamu blakusparādību rašanās. |

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C _{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|------------|---|--|
| | <p>↑ Afatinibs</p> <p>↑ Apalutamīds</p> <p>↑ Ceritinibs</p> <p>↑ Dasatinibs ↑ Nilotinibs ↑ Vinblastīns ↑ Vinkristīns</p> <p>↑ Enkorafenibs ↑ Ivosidenibs</p> <p>↑ Fostamatinibs</p> | <p>Tā kā ritonavīrs inhibē krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP) un P-gp, var paaugstināties koncentrācija serumā. AUC un C_{max} palielināšanās pakāpe ir atkarīga no ritonavīra lietošanas laika. Lietojot afatinibu kopā ar Paxlovid, jāievēro piesardzība (skatīt afatiniba zāļu aprakstu). Jāuzrauga ar afatiniba lietošanu saistītu nevēlamu blakusparādību rašanās.</p> <p>Apalutamīds ir vidēji spēcīgs vai spēcīgs CYP3A4 induktors, un tas var izraisīt nirmatrelvīra/ritonavīra iedarbības samazināšanos un iespējamu virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Turklāt lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, var paaugstināties apalutamīda koncentrācija serumā, kā rezultātā ir iespējamās nopietnas nevēlamas blakusparādības, tajā skaitā krampji. Tādēļ Paxlovid vienlaicīga lietošana ar apalutamīdu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Tā kā ritonavīrs inhibē CYP3A un P-gp, var paaugstināties ceritiniba koncentrācija serumā. Lietojot ceritinibu kopā ar Paxlovid, ir jāievēro piesardzība. Ieteikumus devas pielāgošanai skatīt ceritiniba zāļu aprakstā. Jāuzrauga ar ceritiniba lietošanu saistītu nevēlamu blakusparādību rašanās.</p> <p>Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, var paaugstināties koncentrācija serumā, radot potenciālu palielinātam blakusparādību biežumam.</p> <p>Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, var paaugstināties enkorafeniba vai ivosideniba koncentrācija serumā, kas var palielināt toksicitātes risku, tajā skaitā nopietnu nevēlamu blakusparādību, piemēram, QT intervāla pagarināšanās, risku. Jāizvairās no enkorafeniba vai ivosideniba vienlaicīgas lietošanas. Ja ieguvums atsver risku un ritonavīrs ir jālieto, rūpīgi jāuzrauga pacientu drošums.</p> <p>Fostamatiniba vienlaicīga lietošana ar ritonavīru var pastiprināt fostamatiniba</p> |

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C _{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|----------------|---|--|
| | <p>↑Ibrutinibs</p> <p>↑Neratinibs</p> <p>↑Venetoklakss</p> | <p>metabolīta R406 iedarbību, izraisot ar devu saistītas nevēlamas blakusparādības, piemēram, hepatotoksicitāti, neitropēniju, hipertensiju vai caureju. Ja šādas blakusparādības rodas, ieteikumus par devas samazināšanu skatīt fostamatiniba zāļu aprakstā.</p> <p>Ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ var paaugstināties ibrutiniba koncentrācija serumā, kā rezultātā palielinās toksicitātes risks, tajā skaitā audzēja līzes sindroma risks. Ir jāizvairās no ibrutiniba un ritonavīra vienlaicīgas lietošanas. Ja ieguvums atsvēr risku un ritonavīrs ir jālieto, jāsamazina ibrutiniba deva līdz 140 mg un pacients rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes.</p> <p>Ritonavīra izraisītas CYP3A4 inhibīcijas dēļ var paaugstināties koncentrācija serumā. Neratiniba vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta iespējamu nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju dēļ, ieskaitot hepatotoksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ var paaugstināties koncentrācija serumā, kā rezultāts ir palielināts tumora līzes sindroma risks zāļu lietošanas sākumā un devas palielināšanas fāzē, tāpēc vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu un venetoklaksa zāļu aprakstu). Pacientiem, kuri pabeiguši devas palielināšanas fāzi un lieto venetoklaksu stabilā dienas devā, samaziniet venetoklaksa devu par vismaz 75%, ja tiek lietots kopā ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (norādījumus par devām skatīt venetoklaksa zāļu aprakstā).</p> |
| Antikoagulanti | <p>↑Apiksabāns</p> <p>↑Dabigatrāns (94%, 133%)*</p> | <p>Kombinēta P-gp un spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošana paaugstina apiksabāna koncentrāciju asinīs un asiņošanas risku. Devu lietošanas norādījumi apiksabāna un Paxlovid vienlaicīgai lietošanai ir atkarīgi no apiksabāna devas. Plašāku informāciju skatīt apiksabāna zāļu aprakstā.</p> <p>Paredzams, ka vienlaicīga Paxlovid lietošana palielinās dabigatrāna koncentrāciju, kā rezultātā palielināsies</p> |

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C _{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|---------------------|--|--|
| | <p>↑Rivaroksabans (153%, 53%)</p> <p>Varfarīns ↑↓S-varfarīns (9%, 9%) ↓↔R-varfarīns (33%)</p> | <p>asiņošanas risks. Samaziniet dabigatrāna devu vai izvairieties no vienlaicīgas lietošanas. Plašāku informāciju skatīt dabigatrāna zāļu aprakstā.</p> <p>CYP3A un P-gp inhibīcija izraisa paaugstinātu rivaroksabana līmeni plazmā un farmakodinamiskās iedarbības palielināšanos, kas var izraisīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc Paxlovid lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri saņem rivaroksabanu.</p> <p>CYP1A2 un CYP2C9 indukcija izraisa R-varfarīna līmeņa pazemināšanos, bet, S-varfarīnu lietojot kopā ar ritonavīru, novērota maza ietekme uz farmakokinētiku. Pazemināta R-varfarīna līmeņa dēļ var būt pavājināta antikoagulējošā iedarbība, tāpēc, varfarīnu lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ieteicams kontrolēt antikoagulācijas rādītājus.</p> |
| Prekrampju līdzekļi | <p>Karbamazepīns* Fenobarbitāls Fenitoīns Primidons</p> <p>↑Klonazepāms</p> <p>↓Divalproekss Lamotrigīns</p> | <p>Karbamazepīns samazina nirmatrelvīra AUC un C_{max} attiecīgi par 55% un 43%. Fenobarbitāls, fenitoīns un primidons ir spēcīgi CYP3A4 induktori, un tas var izraisīt pazeminātu nirmatrelvīra un ritonavīra iedarbību un iespējamu virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Karbamazepīna, fenobarbitāla, fenitoīna un primidona vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Var būt nepieciešams samazināt klonazepāma devu, ja to lieto vienlaicīgi ar Paxlovid, kā arī ieteicams veikt klīnisku uzraudzību.</p> <p>Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs, inducē CYP2C9 izraisīto oksidēšanos un glikuronidāciju, tāpēc paredzama prekrampju līdzekļu koncentrācijas pazemināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles kopā ar ritonavīru, ir ieteicams rūpīgi kontrolēt līmeni serumā vai terapeitisko iedarbību.</p> |
| Antikortikosteroīdi | <p>↑Ketokonazols (3,4 reizes, 55%)</p> | <p>Ritonavīrs inhibē CYP3A mediēto ketokonazola metabolismu. Tā kā ir palielināts kuņģa-zarnu trakta un aknu nevēlamo blakusparādību biežums, jāapsver</p> |

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C _{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|------------------------------------|---|--|
| | | ketokonazola devas samazināšana, ja to lieto vienlaicīgi ar ritonavīru. |
| Antidepresanti | ↑Amitriptilīns Fluoksetīns Imipramīns Nortriptilīns Paroksetīns Sertralīns | Ritonavīrs, lietots kā pretretrovīrusu līdzeklis, visticamāk inhibēs CYP2D6, tāpēc sagaidāma imipramīna, amitriptilīna, nortriptilīna, fluoksetīna, paroksetīna un sertralīna koncentrācijas paaugstināšanās. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar ritonavīra pretretrovīrusu devām, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. |
| Pretpodagras līdzekļi | ↑Kolhicīns | Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ir sagaidāma kolhicīna koncentrācijas paaugstināšanās. Pacientiem, kuri ārstēti ar kolhicīnu un ritonavīru (CYP3A4 un P-gp inhibīcija), ziņots par zāļu mijiedarbību ar dzīvībai bīstamām un letālām sekām. Kolhicīna vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Līdzekļi HCV infekcijas ārstēšanai | ↑Glekaprevīrs/pibrentasvīrs ↑Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs | Tā kā ritonavīrs inhibē P-gp, BCRP un OATP1B, koncentrācija serumā var būt paaugstināta. Glekaprevīra/pibrentasvīra vienlaicīga lietošana ar Paxlovid nav ieteicama palielināta ALAT līmeņa paaugstināšanās riska dēļ, kas saistīts ar pastiprinātu glekaprevīra iedarbību. Tā kā ritonavīrs inhibē OATP1B, koncentrācija serumā var būt paaugstināta. Sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra vienlaicīga lietošana ar Paxlovid nav ieteicama. Plašāku informāciju skatīt sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra zāļu aprakstā. |
| Antihistamīni | ↑Feksofenadīns ↑Loratadīns ↑Terfenadīns | Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs, var izmainīt P-gp mediētu feksofenadīna izvadi, kā rezultātā paaugstinās feksofenadīna koncentrācija. Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs, inhibē CYP3A, tāpēc sagaidāma loratadīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Loratadīnu lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi uzraudzīt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. Paaugstināta terfenadīna koncentrācija plazmā. Tādējādi paaugstinās šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risks, un tāpēc |

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C _{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|------------------------------------|--|--|
| Līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai | <p>↑Biktegravīrs/ ↔Emtricitabīns/ ↑Tenofovīrs</p> <p>↑Efavirens (21%)</p> <p>↑Maraviroks (161%, 28%)</p> <p>↓Raltegravīrs (16%, 1%)</p> <p>↓Zidovudīns (25%, nav noteikts)</p> | <p>vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Inhibējot CYP3A, ritonavīrs var ievērojami paaugstināt biktegravīra koncentrāciju plazmā. Inhibējot P-gp, sagaidāms, ka ritonavīrs palielinās tenofovīra alafenamīda uzsūkšanos un tādējādi paaugstinās tenofovīra sistēmisko koncentrāciju.</p> <p>Efavirensu lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, biežāk novērotas nevēlamas blakusparādības (piemēram, reibonis, slikta dūša, parestēzija) un laboratorijas testu rādītāju novirzes (paaugstināts aknu enzīmu līmenis).</p> <p>Ritonavīrs CYP3A inhibīcijas rezultātā paaugstina maraviroka līmeni serumā. Maraviroku var lietot kopā ar ritonavīru, lai pastiprinātu maraviroka iedarbību. Sīkāku informāciju skatīt maraviroka zāļu aprakstā.</p> <p>Ritonavīru lietojot vienlaicīgi ar raltegravīru, nedaudz pazeminās raltegravīra līmenis.</p> <p>Ritonavīrs var ierosināt zidovudīna glikuronidāciju, kā rezultātā nedaudz pazeminās zidovudīna līmenis. Devas maiņa nav nepieciešama.</p> |
| Pretinfekcijas līdzekļi | <p>↓Atovakvons</p> <p>↑Bedahilīns</p> <p>↑Klaritromicīns (77%, 31%),</p> | <p>Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs, inducē glikuronizāciju, tāpēc sagaidāma atovakvona koncentrācijas samazināšanās plazmā. Lietojot atovakvonu vienlaicīgi ar ritonavīru, ir ieteicams rūpīgi uzraudzīt līmeni serumā vai terapeitisko iedarbību.</p> <p>Nav pieejams neviens mijiedarbības pētījums tikai ar ritonavīru. Ņemot vērā ar bedahilīnu saistīto nevēlamo notikumu risku, no vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās. Ja ieguvums atsver risku, lietojot bedahilīnu vienlaicīgi ar ritonavīru, jāievēro piesardzība. Ieteicama biežāka elektrokardiogrammas uzraudzība un transamināžu līmeņa uzraudzība (skatīt bedahilīna zāļu aprakstu).</p> <p>Klaritromicīna plašā terapeitiskā diapazona dēļ pacientiem ar normālu nieru darbību</p> |

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C _{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|------------|--|---|
| | <p>↓14-OH klaritromicīna metabolīts (100%, 99%)</p> <p>Delamanīds</p> <p>↑Eritromicīns ↑Itrakonazols*</p> <p>↑Fuzidīnskābe (ievadīta sistēmiski)</p> <p>↑Rifabutīns (4 reizes, 2,5 reizes) ↑25-O-dezacetilrifabutīna metabolīts (38 reizes, 16 reizes)</p> | <p>nav nepieciešama devas samazināšana. Klaritromicīna devas, kas lielākas par 1 g dienā, nedrīkst lietot vienlaicīgi ar ritonavīru, kas tiek lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāapsver klaritromicīna devas samazināšana: pacientiem ar kreatinīna klīrensu no 30 līdz 60 ml/min deva jāsamazina par 50% (skatīt 4.2. apakšpunktu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem).</p> <p>Nav pieejams neviens mijiedarbības pētījums tikai ar ritonavīru. Zāļu mijiedarbības pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem, lietojot 100 mg delamanīda divas reizes dienā un 400/100 mg lopinavīra/ritonavīra divas reizes dienā 14 dienas, delamanīda metabolīta DM-6705 iedarbība palielinājās par 30%. Sakarā ar QTc pagarināšanās risku, kas saistīts ar DM-6705, ja tiek uzskatīts, ka delamanīda vienlaicīga lietošana ar ritonavīru ir nepieciešama, ieteicama ļoti bieža EKG uzraudzība visā Paxlovid terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).</p> <p>Itrakonazols palielina nirmatrelvīra AUC un C_{max} attiecīgi par 39% un 19%. Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs, inhibē CYP3A4, tāpēc sagaidāma itrakonazola un eritromicīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Ja eritromicīnu vai itrakonazolu lieto vienlaicīgi ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi uzraudzīt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības.</p> <p>Ņemot vērā to, ka pastāv fuzidīnskābes (ievadīta sistēmiski) iedarbības nozīmīgas palielināšanās risks un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas, ja vien nav saņemta multidisciplināra konsultācija, lai to droši varētu pārvaldīt.</p> <p>Izteiktās rifabutīna AUC palielināšanās dēļ, lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju, var būt indicēta rifabutīna devas samazināšana līdz 150 mg 3 reizes nedēļā.</p> |

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C _{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|--------------------------|---|---|
| | <p>Rifampicīns Rifapentīns</p> <p>Sulfametoksazols/trimetoprimis</p> <p>↓Vorikonazols (39%, 24%)</p> | <p>Rifampicīns un rifapentīns ir spēcīgi CYP3A4 induktori, un tas var izraisīt pazeminātu nirmatrelvīra/ritonavīra iedarbību, iespējamu virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu un rezistences attīstību. Rifampicīna vai rifapentīna vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Vienlaicīgas ritonavīra terapijas laikā sulfametoksazola/trimetoprīma devas maiņa nav nepieciešama.</p> <p>Jāizvairās no vorikonazola vienlaicīgas lietošanas ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju, ja vien ieguvuma un riska attiecības novērtējums pacientam neattiecināms vorikonazola lietošanu.</p> |
| Antipsihotiskie līdzekļi | <p>↑Klozapīns</p> <p>↑Haloperidols ↑Risperidons ↑Tioridazīns</p> <p>↑Lurazidons</p> <p>↑Pimozīds</p> <p>↑Kvetiapīns</p> | <p>Ņemot vērā to, ka pastāv klozapīna iedarbības nozīmīgas palielināšanās risks un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas, ja vien nav saņemta multidisciplināra konsultācija, lai to droši varētu pārvaldīt.</p> <p>Ritonavīrs, visticamāk, inhibēs CYP2D6, kā rezultātā ir sagaidāma haloperidola, risperidona un tioridazīna koncentrācijas paaugstināšanās. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar ritonavīra pretretrovīrusu devām, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības.</p> <p>Tā kā ritonavīrs inhibē CYP3A, ir sagaidāma lurazidona koncentrācijas paaugstināšanās. Vienlaicīga lietošana ar lurazidonu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Vienlaicīga lietošana ar ritonavīru, visticamāk, izraisīs pimozīda koncentrācijas paaugstināšanos plazmā, tāpēc ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Tā kā ritonavīrs inhibē CYP3A, ir sagaidāma kvetiapīna koncentrācijas paaugstināšanās. Paxlovid vienlaicīga lietošana ar kvetiapīnu ir kontrindicēta, jo tā var palielināt ar kvetiapīnu saistīto toksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> |

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|---|---|--|
| Labdabīgas prostatas hiperplāzijas līdzekļi | ↑Silodozīns | Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta iespējamās posturālās hipotensijas dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| β2 agonisti (ilgstošas iedarbības) | ↑Salmeterols | Ritonavīrs inhibē CYP3A4, kā rezultātā ir sagaidāma izteikta salmeterola koncentrācijas paaugstināšanās plazmā, un tas savukārt paaugstina ar salmeterolu saistīto kardiovaskulāro blakusparādību, tostarp QT intervāla pagarināšanās, sirdsklauvju un sinusa tahikardijas, risku. Tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar Paxlovid. |
| Kalcija kanālu blokatori | ↑Amlodipīns ↑Diltiazems ↑Felodipīns ↑Nikardipīns ↑Nifedipīns ↑Verapamils ↑Lerkanidipīns | Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc sagaidāma kalcija kanālu antagonistu koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Lietojot amlodipīnu, diltiazemu, felodipīnu, nikardipīnu, nifedipīnu un verapamilu vienlaicīgi ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. Jāizvairās no vienlaicīgas lerkanidipīna un Paxlovid lietošanas. |
| Sirds un asinsvadu līdzekļi | ↑Aliskirēns ↑Cilostazols Klopidogrels ↑Eplerenons ↑Ivabradīns ↑Tikagrelors | Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar Paxlovid. Ieteicama cilostazola devas pielāgošana. Plašāku informāciju skatīt cilostazola zāļu aprakstā. Vienlaicīga lietošana ar klopidogrelu var pazemināt klopidogrela aktīvā metabolīta līmeni. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar Paxlovid. Vienlaicīga lietošana ar eplerenonu ir kontrindicēta iespējamās hiperkaliēmijas dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga lietošana ar ivabradīnu ir kontrindicēta iespējamās bradikardijas vai vadīšanas traucējumu dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ņemot vērā to, ka pastāv tikagrelora iedarbības nozīmīgas palielināšanās risks un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas, ja vien |

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|---|---|--|
| | | nav saņemta multidisciplināra konsultācija, lai to droši varētu pārvaldīt. |
| Cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora pastiprinātāji | ↑Eleksakaftors/ tezakaftors/ivakaftors ↑Ivakaftors ↑Tezakaftors/ivakaftors Lumakaftors/ivakaftors | Jāsamazina deva, lietojot vienlaicīgi ar Paxlovid. Plašāku informāciju skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā. Vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta, jo iespējams virusoloģiskās atbildes reakcijas zudums un rezistences attīstība (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Dipeptidilpeptidāzes-4 (DPP4) inhibitori | ↑Saksagliptīns | Ieteicama saksagliptīna devas pielāgošana. Plašāku informāciju skatīt saksagliptīna zāļu aprakstā. |
| Endotelīna receptoru antagonisti | ↑Bosentāns ↑Riociguats | Bosentāna vienlaicīga lietošana ar ritonavīru var paaugstināt bosentāna maksimālo līdzsvara koncentrāciju (C _{max}) un AUC. Tā kā ritonavīrs inhibē CYP3A un P-gp, var būt paaugstināta koncentrācija serumā. Riociguata vienlaicīga lietošana ar Paxlovid nav ieteicama (skatīt riociguata zāļu aprakstu). |
| Melnā rudzu grauda atvasinājumi | ↑Dihidroergotamīns ↑Ergonovīns ↑Ergotamīns ↑Metilergonovīns | Vienlaicīga lietošana ar ritonavīru, visticamāk, paaugstinās melnā rudzu grauda atvasinājumu koncentrāciju plazmā, tāpēc ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi | ↑Cisaprīds | Paaugstināta cisaprīda koncentrācija plazmā. Tādējādi paaugstinās šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risks, un tādēļ vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Augu izcelsmes līdzekļi | Divšķautņu asinszāle | Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>) saturošu līdzekļu vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta samazinātas nirmatrelvīra un ritonavīra koncentrācijas plazmā un samazinātas klīniskās iedarbības riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| HMG Co-A reduktāzes inhibitori | ↑Atorvastatīns Fluvastatīns Lovastatīns Pravastatīns Rosuvastatīns Simvastatīns | Lietojojot vienlaicīgi ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, no CYP3A metabolisma ievērojami atkarīgiem HMG Co-A reduktāzes inhibitoriem, piemēram, lovastatīnam un simvastatīnam, ir sagaidāma izteikta koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Tā kā paaugstināta lovastatīna un simvastatīna koncentrācija |

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C _{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|------------------------------------|---|--|
| | | <p>var pacientiem radīt noslieci uz miopātijām, tostarp rabdomiolīzi, šo zāļu kombinācija ar ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Atorvastatīna metabolisms ir mazāk atkarīgs no CYP3A. Kaut gan rosuvastatīna eliminācija nav atkarīga no CYP3A, tomēr, lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ziņots par rosuvastatīna iedarbības pastiprināšanos. Šis mijiedarbības mehānisms nav skaidrs, taču tās varētu būt transportētāja inhibīcijas sekas. Lietojot kopā ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju vai pretretrovīrusu līdzekli, jālieto mazākās iespējamās atorvastatīna vai rosuvastatīna devas. Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A, un mijiedarbība ar ritonavīru nav sagaidāma. Ja ir indicēta ārstēšana ar HMG Co-A reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu.</p> |
| Hormonālās kontracepcijas līdzekļi | ↓Etinilestradiols (40%, 32%) | <p>Etinilestradiola koncentrācijas pazemināšanās dēļ jāapsver barjermetožu vai citu nehormonālu kontracepcijas metožu izmantošana, ja vienlaicīgi tiek lietots ritonavīrs kā pretretrovīrusu līdzeklis vai kā farmakokinētikas pastiprinātājs. Ritonavīrs, visticamāk, mainīs dzemdes asiņošanas raksturojumu un mazinās estradiolu saturošo pretapaugļošanās līdzekļu efektivitāti.</p> |
| Imūnsupresanti | ↑Voklosporīns | <p>Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta iespējamās akūtās un/vai hroniskās nefrotoksicitātes dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> |
| Imūnsupresanti | <p>Kalcineirīna inhibitori: ↑Ciklosporīns ↑Takrolīms</p> <p>mTOR inhibitori: ↑Everolīms ↑Sirolīms</p> | <p>Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs inhibē CYP3A4, tāpēc sagaidāma ciklosporīna, everolīma, sirolīma un takrolīma koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Šo zāļu vienlaicīga nozīmēšana apsverama, nodrošinot rūpīgu un regulāru imūnsupresantu koncentrācijas plazmā kontroli, lai samazinātu imūnsupresanta devu atbilstoši jaunākajām vadlīnijām un izvairītos no pārmērīgas terapeitiskās iedarbības un nopietnu nevēlamo blakusparādību pieauguma. Ir svarīgi, lai rūpīga un regulāra uzraudzība tiktu veikta ne tikai vienlaicīgas lietošanas ar Paxlovid laikā, bet arī pēc ārstēšanas ar Paxlovid. Kopumā, lai pārvaldītu zāļu</p> |

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|--|---|---|
| | | mijiedarbību šādas komplikētas zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā, ir ieteicama multidisciplināra pieeja (skatīt 4.4. apakšpunktu). |
| Janus kināzes (JAK) inhibitori | <p>↑Tofacitinibs</p> <p>↑Upadacitinibs</p> | <p>Ieteicama tofacitiniba devas pielāgošana. Plašāku informāciju skatīt tofacitiniba zāļu aprakstā.</p> <p>Devu lietošanas norādījumi upadacitiniba un Paxlovid vienlaicīgai lietošanai ir atkarīgi no upadacitiniba indikācijas. Plašāku informāciju skatīt upadacitiniba zāļu aprakstā.</p> |
| Seruma lipīdus modificējošie līdzekļi | ↑Lomitapīds | CYP3A4 inhibitori pastiprina lomitapīda iedarbību, un spēcīgi inhibitori darbību pastiprina apmēram 27 reizes. Tā kā ritonavīrs inhibē CYP3A, ir sagaidāma lomitapīda koncentrācijas paaugstināšanās. Paxlovid vienlaicīga lietošana ar lomitapīdu ir kontrindicēta (skatīt informāciju par lomitapīda izrakstīšanu) (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Migrēnas zāles | <p>↑Eletriptāns</p> <p>↑Rimegepants</p> | <p>Eletriptāna vienlaicīga lietošana vismaz 72 stundu laikā pēc Paxlovid lietošanas ir kontrindicēta, jo ir iespējamas nopietnas nevēlamās blakusparādības, tostarp kardiovaskulāri un cerebrovaskulāri traucējumi (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar Paxlovid.</p> |
| Mineralokortikoīdu receptoru antagonisti | ↑Finerenons | Vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta, jo ir iespējamas nopietnas nevēlamās blakusparādības, tostarp hiperkalēmija, hipotensija un hiponatrēmija (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Muskarīna receptoru antagonisti | <p>↑Darifenacīns</p> <p>↑Solifenacīns</p> | <p>Ņemot vērā to, ka pastāv darifenacīna iedarbības nozīmīgas palielināšanās risks un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas, ja vien nav saņemta multidisciplināra konsultācija, lai to droši varētu pārvaldīt.</p> <p>Ņemot vērā to, ka pastāv solifenacīna iedarbības nozīmīgas palielināšanās risks un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas, ja vien nav saņemta multidisciplināra konsultācija, lai to droši varētu pārvaldīt.</p> |

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|------------------------------------|--|--|
| Neiropsihiatriskie līdzekļi | <p>↑Aripiprazols</p> <p>↑Breksipirazols</p> <p>↑Kariprazīns</p> | Ieteicama aripiprazola, breksipirazola un kariprazīna devas pielāgošana. Plašāku informāciju skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā. |
| Opioīdu antagonisti | <p>↑Naloksegols</p> | Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo ir iespējami opioīdu atcelšanas simptomi (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori | <p>↑Avanafils (13 reizes, 2,4 reizes)</p> <p>↑Sildenafilis (11 reizes, 4 reizes)</p> <p>↑Tadalafils (124%, ↔)</p> <p>↑Vardenafils (49 reizes, 13 reizes)</p> | Avanafila, sildenafilā, tadalafila un vardenafila vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Sedatīvie/miega līdzekļi | <p>↑Alprazolāms (2,5 reizes, ↔)</p> <p>↑Buspirons</p> <p>↑Klorazepāts</p> <p>↑Diazepāms</p> <p>↑Estazolāms</p> <p>↑Flurazepāms</p> <p>↑Iekšķīgi lietots midazolāms (1330%, 268%)* un parenterāli lietots midazolāms</p> | <p>Pēc ritonavīra lietošanas uzsākšanas alprazolāma metabolisms tiek nomākts. Alprazolāmu lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru kā pretretrovīrusa līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, pirmajās lietošanas dienās ir jāievēro piesardzība, pirms sākas alprazolāma metabolisma indukcija.</p> <p>Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A, tāpēc sagaidāma buspirona koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Buspironu lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi uzraudzīt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības.</p> <p>Vienlaicīga lietošana ar ritonavīru, visticamāk, paaugstinās klorazepāta, diazepāma, estazolāma un flurazepāma koncentrāciju plazmā, tāpēc ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Midazolāmu plaši metabolizē CYP3A4. Vienlaicīga lietošana ar Paxlovid var izraisīt stipru midazolāma koncentrācijas paaugstināšanos. Ir sagaidāms, ka midazolāma koncentrācija plazmā būs ievērojami augstāka, lietojot midazolāmu iekšķīgi. Tāpēc Paxlovid lietošana vienlaicīgi ar iekšķīgi lietotu midazolāmu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), un jāievēro piesardzība, Paxlovid lietojot vienlaicīgi ar parenterāli ievadītu midazolāmu. Dati par parenterāli ievadīta midazolāma lietošanu vienlaicīgi ar citiem proteāzes inhibitoriem liecina par iespējamu midazolāma līmeņa paaugstināšanos plazmā 3 līdz 4 reizes. Ja Paxlovid tiek</p> |

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C _{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|-------------------------------|---|--|
| | ↑Triazolāms (> 20 reizes, 87%) | vienlaicīgi lietots ar parenterāli ievadītu midazolāmu, tas jādara intensīvās terapijas nodaļā (ITN) vai līdzīgos apstākļos, kas nodrošina ciešu klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisku ārstēšanu elpošanas nomākuma un/vai ilgstošas sedācijas gadījumā. Ja tiek ievadīta vairāk nekā viena midazolāma deva, ir jāapsver midazolāma devas pielāgošana. Vienlaicīga lietošana ar ritonavīru, visticamāk paaugstinās triazolāma koncentrāciju plazmā, tāpēc ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Miega zāles | ↑Zolpidēms (28%, 22%) | Zolpidēmu un ritonavīru var vienlaicīgi lietot, uzmanīgi kontrolējot, vai nerodas pārmērīga sedācija. |
| Līdzekļi smēķēšanas atmešanai | ↓Bupropions (22%, 21%) | Bupropionu primāri metabolizē CYP2B6. Ir sagaidāms, ka bupropiona vienlaicīga lietošana ar atkārtotām ritonavīra devām pazeminās bupropiona līmeni. Tiek uzskatīts, ka šī iedarbība liecina par bupropiona metabolisma indukciju. Tomēr, tā kā ritonavīrs arī inhibē CYP2B6 <i>in vitro</i> , nedrīkst pārsniegt ieteicamo bupropiona devu. Pretstatā ilgstošai ritonavīra lietošanai, pēc īslaicīgas mazu ritonavīra devu (200 mg divas reizes dienā 2 dienas) lietošanas, nebija nozīmīgas mijiedarbības ar bupropionu, kas liecina, ka bupropiona koncentrācija var samazināties vairākas dienas pēc vienlaicīgas ritonavīra lietošanas sākšanas. |
| Steroīdi | Budezonīds Inhalējams, injicējams vai intranazāli ievadāms flutikazona propionāts Triamcinolons | Pacientiem, kuri saņēma ritonavīru un inhalējamu vai intranazāli ievadāmu flutikazona propionātu, ziņots par sistēmisku kortikosteroīdu iedarbību, tajā skaitā par Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (tika novērots, ka plazmas kortizola līmenis samazinājās par 86%); līdzīga iedarbība var rasties ar citiem CYP3A metabolizētiem kortikosteroīdiem, piemēram, budezonīdu un triamcinolonu. Attiecīgi ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa vai kā farmakokinētikas pastiprinātāja vienlaicīga lietošana ar šiem glikokortikosteroīdiem nav ieteicama, ja vien iespējama ārstēšanas ieguvums neatsver sistēmiskās kortikosteroīdu iedarbības risku. Jāapsver glikokortikosteroīdu devas samazināšana, rūpīgi kontrolējot, vai |

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

| Zāļu grupa | Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C _{max} izmaiņas) | Klīniskie komentāri |
|---|---|--|
| | <p>↑Deksametazons</p> <p>↑Prednizolons (28%, 9%)</p> | <p>neparādās lokāla un sistēmiska iedarbība, vai jā sāk lietot glikokortikoīds, kas nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazons). Turklāt glikokortikoīdu lietošanas pārtraukšanas gadījumā var būt nepieciešama pakāpeniska devas samazināšana ilgākā laika periodā.</p> <p>Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A, tāpēc sagaidāma deksametazona koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Deksametazonu vienlaicīgi lietojot ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības.</p> <p>Prednizolonu vienlaicīgi lietojot ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. Metabolīta prednizolona AUC pēc 4 un 14 ritonavīra lietošanas dienām palielinājās attiecīgi par 37% un 28%.</p> |
| Vairogdziedzera hormonu aizstājterapija | Levotiroksīns | Ir ziņots par pēcreģistrācijas gadījumiem, kas liecina par potenciālu mijiedarbību starp ritonavīru saturošiem līdzekļiem un levotiroksīnu. Pacientiem, kurus ārstē ar levotiroksīnu, vismaz pirmo mēnesi pēc ritonavīra terapijas uzsākšanas un/vai beigšanas jākontrolē tireoīdstimulējošais hormons (TSH). |
| Vazopresīna receptoru antagonisti | ↑Tolvaptāns | Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta iespējamās dehidratācijas, hipovolēmijas un hiperkaliēmijas dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu). |

Saīsinājumi: ALAT = alanīnaminotransferāze, AUC = zemlīknes laukums (*area under curve*).

* Rezultāti no zāļu mijiedarbības pētījumiem, kas veikti ar Paxlovid.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Dati par Paxlovid lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami, lai izvērtētu ar zāļu lietošanu saistīto nevēlamo augļa attīstības iznākumu risku, tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās Paxlovid lietošanas laikā un piesardzības nolūkos 7 dienas pēc Paxlovid terapijas beigām.

Ritonavīra lietošana var samazināt kombinētās hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Pacientēm, kuras izmanto kombinētās hormonālās kontracepcijas līdzekļus, Paxlovid terapijas laikā un līdz vienam menstruālajam ciklam pēc Paxlovid terapijas pārtraukšanas jāiesaka izmantot efektīvu alternatīvu kontracepcijas metodi vai papildu barjermetodi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par Paxlovid lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda nirmatrelvīra attīstības toksicitāti trušiem (zemāka augļa ķermeņa masa), bet ne žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pieejamā informācija par lielu skaitu grūtnieču, kuras lietoja ritonavīru grūtniecības laikā, neliecina par iedzimto defektu biežuma palielināšanos salīdzinājumā ar to biežumu populācijas iedzimto defektu uzraudzības sistēmās.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda ritonavīra reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Paxlovid lietošana grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvajā vecumā, kuras nelieto kontracepciju, ir ieteicama tikai tad, ja sievietes klīniskā stāvokļa dēļ ir nepieciešama ārstēšana ar Paxlovid.

Barošana ar krūti

Dati par Paxlovid lietošanu sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav pieejami.

Nav zināms, vai nirmatrelvīrs izdalās cilvēka vai dzīvnieka pienā, un nav zināma tā ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, vai ietekme uz piena veidošanos. Ierobežoti publicētie dati liecina par ritonavīra izdalīšanos cilvēka pienā. Nav informācijas par ritonavīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, vai ietekmi uz piena veidošanos. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Barošana ar krūti ir jāpārtrauc terapijas ar Paxlovid laikā un piesardzības nolūkos 7 dienas pēc Paxlovid terapijas beigām.

Fertilitāte

Dati par Paxlovid (nirmatrelvīrs un ritonavīrs) vai atsevišķi ritonavīra ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Gan nirmatrelvīrs, gan ritonavīrs, pārbaudīti atsevišķi, neietekmēja fertilitāti žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sagaidāms, ka Paxlovid neietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk ziņotās blakusparādības, lietojot Paxlovid (nirmatrelvīrs/ritonavīrs 300 mg/100 mg), bija garšas sajūtas traucējumi (4,6%), caureja (3,0%), galvassāpes (1,2%) un vemšana (1,2%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zāļu drošuma profils pamatojas uz blakusparādībām, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un spontānu ziņojumu veidā.

2. tabulā ir uzskaitītas nevēlamās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasei un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Paxlovid nevēlamās blakusparādības

| Orgānu sistēmu klase | Sastopamības biežuma kategorija | Nevēlamās blakusparādības |
|---|---------------------------------|--|
| Imūnās sistēmas traucējumi | Retāk | Paaugstināta jutība |
| | Reti | Anafilakse |
| Nervu sistēmas traucējumi | Bieži | Izmainīta garšas sajūta, galvassāpes |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | Retāk | Hipertensija |
| Kuņģa un zarnu trakta traucējumi | Bieži | Caureja, vemšana, slikta dūša |
| | Retāk | Sāpes vēderā |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Retāk | Izsitumi* |
| | Reti | Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, nieze* |
| Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | Retāk | Mialģija |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Reti | Savārgums |

*Šīs nevēlamās blakusparādības ir arī paaugstinātas jutības reakciju izpausmes.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Paxlovid pārdozēšanas ārstēšanai ir jāietver vispārēji uzturoši pasākumi, tajā skaitā dzīvībai svarīgo orgānu darbības kontrole un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana. Paxlovid pārdozēšanas gadījumā specifiska antidota nav.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, proteāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AE30

Darbības mehānisms

Nirmatrelvīrs ir peptidomimētisks SARS-CoV-2 galvenās proteāzes (Mpro), kas saukta arī par 3C līdzīgo proteāzi (3CLpro) vai nsp5 proteāzi, inhibitors. SARS-CoV-2 Mpro inhibīcija novērš proteīna spēju procesēt poliproteīna prekursorus un tādējādi novērš vīrusu replikāciju.

Ritonavīrs inhibē CYP3A mediēto nirmatrelvīra metabolismu, tādējādi palielinot nirmatrelvīra koncentrāciju plazmā.

Pretvīrusu aktivitāte

Nirmatrelvīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti pret SARS-CoV-2 infekciju diferencētās normālās cilvēka bronhu epitēlija (*differentiated normal human bronchial epithelial*, dNHBE) šūnās, primārajā cilvēka plaušu alveolu epitēlija šūnu līnijā (EC₅₀ vērtība 61,8 nM un EC₉₀ vērtība 181 nM), 3 dienas pēc zāļu iedarbības.

Nirmatrelvīra pretvīrusu aktivitāte pret Omicron apakšvariantiem 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 un XBB.1.5 tika novērtēta Vero E6-TMPRSS2 šūnās P-gp inhibitora klātbūtnē. Nirmatrelvīra EC₅₀ vērtības mediāna bija 83 nM (diapazons: 39–146 nM) attiecībā pret Omicron apakšvariantiem, atspoguļojot EC₅₀ vērtības izmaiņas ≤ 1,5 reizēm attiecībā pret USA-WA1/2020 izolātu.

Turklāt Vero E6 P-gp deaktivētajās šūnās tika novērtēta nirmatrelvīra pretvīrusu aktivitāte pret SARS-CoV-2 Alpha, Bēta, Gamma, Delta, Lambda, Mu un Omicron BA.1 variantiem. Nirmatrelvīra EC₅₀ vērtības mediāna bija 25 nM (diapazons: 16–141 nM). Bēta variants bija vismazāk uzņēmīgais testētais variants ar EC₅₀ vērtības izmaiņu 3,7 reizes, salīdzinot ar USA-WA1/2020. Pārējiem variantiem EC₅₀ vērtības izmaiņa bija ≤ 1,1 salīdzinājumā ar USA-WA1/2020.

Vīrusu rezistence šūnu kultūrās un bioķīmiskajās analīzēs

Izmantojot dažādas metodes, tostarp SARS-CoV-2 rezistences noteikšanu, M^{pro} substitūcijas saturošo rekombinanto SARS-CoV-2 vīrusu analīzi, M^{pro} aminoskābju substitūcijas saturošo rekombinanto SARS-CoV-2 vīrusu bioķīmiskās analīzes, ir noteikti SARS-CoV-2 M^{pro} atlikumi, kuriem ir iespējama saistība ar rezistenci pret nirmatrelvīru. 3. tabulā norādītas M^{pro} substitūcijas un M^{pro} substitūciju kombinācijas, kas novērotas šūnu kultūrās ar nirmatrelvīru atlasītajiem SARS-CoV-2. Dažas M^{pro} substitūcijas ir iekļautas tabulā neatkarīgi no tā, vai tās ir novērotas atsevišķi vai kombinācijā ar citām M^{pro} substitūcijām. Jāņem vērā, ka M^{pro} S301P un T304I substitūcijas pārklājas ar P6 un P3 pozīcijām nsp5/nsp6 šķelšanās vietā, kas atrodas M^{pro} C-terminālajā galā. Substitūcijas citās M^{pro} šķelšanās vietās nav saistītas ar rezistenci pret nirmatrelvīru šūnu kultūrā. Šo substitūciju klīniskā nozīme nav zināma.

3. tabula. Izmantojot nirmatrelvīru, šūnu kultūrā atlasītās SARS-CoV-2 M^{pro} aminoskābju substitūcijas (EC₅₀ izmaiņas > 5 reizes)

| |
|--|
| 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) |
|--|

Lielākā daļa noteikto vienas un dažas dubultās M^{pro} aminoskābju substitūcijas, kas samazināja SARS-CoV-2 jutību pret nirmatrelvīru, izraisīja EC₅₀ novirzi < 5 reizes, salīdzinot ar savvaļas tipa SARS-CoV-2. Kopumā trīskāršās mutācijas un dažas divkāršās M^{pro} aminoskābju substitūcijas izraisīja EC₅₀ izmaiņas > 5 reizes, salīdzinot ar savvaļas tipa mutācijām. Ir nepieciešama turpmāka šo substitūciju klīniskās nozīmes izpratne.

Vīrusa slodzes atsitiens

EPIC-HR pētījumā neatkarīgi no COVID-19 simptomiem 10. un/vai 14. dienā Paxlovid un placebo apakšgrupā deguna dobuma paraugos tika novērots vīrusa RNS atsitiens. Vīrusa atsitienu gadījumi tika novēroti gan EPIC-HR pētījuma dalībniekiem, kuri tika ārstēti gan ar Paxlovid, gan tiem, kuri nesaņēma ārstēšanu (placebo), bet skaitliski biežāk Paxlovid grupā (6,3% salīdzinājumā ar 4,2%). Vīrusa atsitiens un COVID-19 simptomu atkārtota parādīšanās netika saistīti ar smagāku slimības progresēšanu, tajā skaitā hospitalizāciju, nāvi vai rezistences rašanos.

Klīniskā efektivitāte

Dati par Paxlovid efektivitāti ir iegūti starpanalīzē un apstiprinotajā gala analīzē EPIC-HR pētījumā, kas ir 2./3. fāzes randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums nehospitalizētiem pieaugušiem pacientiem ar laboratoriski apstiprinātu SARS-CoV-2 infekciju un slimības simptomiem. Pētījumā iekļāva cilvēkus no 18 gadu vecuma ar vismaz 1 no tālāk minētajiem smagas slimības gaitas riska faktoriem: diabēts, liekais svars (KMI > 25 kg/m²), hroniska plaušu slimība (tajā skaitā astma), hroniska nieru slimība, pašreizēja smēķēšana, imūnsupresīva slimība vai imūnsupresīvu zāļu lietošana, sirds un asinsvadu slimība, hipertensija, sirpjveida šūnu slimība, nervu sistēmas attīstības traucējumi, aktīvs ļaundabīgs audzējs, ar medicīnisko aprūpi saistīta atkarība no tehnoloģijām vai vecums 60 vai vairāk gadu neatkarīgi no blakusslimībām. Pētījumā varēja piedalīties cilvēki ar COVID-19 slimības

simptomiem, kas sākušies pirms ≤ 5 dienām. Pētījumā neiekļāva cilvēkus ar pārslimotu COVID-19 infekciju vai vakcināciju anamnēzē.

Pētījuma dalībnieki tika randomizēti (attiecībā 1:1) iekšķīgai Paxlovid (nirmatrelvīrs/ritonavīrs 300 mg/100 mg) vai placebo lietošanai ik pēc 12 stundām 5 dienas. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs ir pētījuma dalībnieku īpatsvars, kuriem ziņota ar COVID-19 saistīta hospitalizācija vai nāve jebkura iemesla dēļ līdz 28. dienai. Analīze tika veikta modificētā ārstēšanai paredzētā (*modified intent-to-treat*, mITT) pētījuma dalībnieku analīzes kopā (visi ārstētie pētījuma dalībnieki ar simptomu parādīšanos pirms ≤ 3 dienām, kuri sākotnēji nesaņēma un kuriem nebija paredzēta mAb terapija COVID-19 ārstēšanai), mITT1 analīzes kopā (visi ārstētie pētījuma dalībnieki ar simptomu parādīšanos pirms ≤ 5 dienām, kuri sākotnēji nesaņēma un kuriem nebija paredzēta monoklonālo antivielu (mAb) terapija COVID-19 ārstēšanai) un mITT2 analīzes kopā (visi ārstētie pētījuma dalībnieki ar simptomu parādīšanos pirms ≤ 5 dienām).

Kopumā 2113 cilvēki tika randomizēti Paxlovid vai placebo lietošanai. Sākotnējā stāvokļa novērtējumā dalībnieku vidējais vecums bija 45 gadi; 12% dalībnieku bija vecumā virs 65 gadiem (3% bija vecumā virs 75 gadiem); 51% bija vīrieši; 71% piederēja pie baltās rases, 4% bija melnādainie vai afroamerikāņi, 15% bija aziātu izcelsmes; 41% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; 67% dalībnieku simptomi parādījās ≤ 3 dienas pirms pētījuma zāļu lietošanas; 80% ĶMI bija $> 25 \text{ kg/m}^2$ (36% ĶMI bija $> 30 \text{ kg/m}^2$); 11% bija cukura diabēts; mazāk kā 1% pētījuma populācijas bija imūndeficīts, 49% dalībnieku sākotnējā stāvoklī bija negatīvs seroloģiskā testa rezultāts un 49% dalībnieku bija pozitīvs seroloģiskā testa rezultāts. Vidējā (SN) vīrusa slodze sākotnējā stāvoklī bija $4,71 \log_{10}$ kopijas/ml (2,89); 27% dalībnieku vīrusa slodze sākotnējā stāvoklī bija $> 10^7$ (kopijas/ml); 6,0% pētījuma dalībnieku randomizācijas brīdī saņēma mAb terapiju COVID-19 ārstēšanai vai tā bija sagaidāma, tāpēc tika izslēgti no mITT un mITT1 analīzes grupām. Primārais SARS-CoV-2 variants abās terapijas grupās bija delta (99%), pārsvarā 21J radniecīgu vīrusu grupa.

Sākotnējā stāvokļa demogrāfiskās un slimības pazīmes bija līdzsvarotas starp Paxlovid un placebo grupām.

Primārās efektivitātes noteikšana balstīta uz plānotu starposma analīzi 754 pētījuma dalībniekiem mITT populācijā. Aprēķinātais riska samazinājums bija -6,5% ar nepielāgotu 95% TI (-9,3%; -3,7%) un 95% TI (-10,92%; -2,09%) ar pielāgotu daudzveidībai. Divpusējā p-vērtība bija $< 0,0001$ ar divpusējo nozīmīguma līmeni 0,002.

4. tabulā parādīti primārā mērķa kritērija rezultāti mITT1 analīzes populācijā pilnai datu kopai pēc pētījuma beigām.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti nehospitalizētiem pieaugušajiem ar COVID-19, kuri devu saņēma 5 dienu laikā pēc simptomu parādīšanās un kuri sākotnēji nesaņēma mAb terapiju COVID-19 ārstēšanai (mITT1 analīzes kopa^b)

| | Paxlovid (N=977) | Placebo (N=989) |
|---|----------------------|--------------------|
| Ar COVID-19 saistīta hospitalizācija vai nāve jebkura iemesla dēļ līdz 28. dienai | | |
| n (%) | 9 (0,9%) | 64 (6,5%) |
| Samazinājums salīdzinājumā ar placebo ^a (95% TI), % | -5,64 (-7,31; -3,97) | |
| p-vērtība | $< 0,0001$ | |
| Nāve jebkura iemesla dēļ līdz 28. dienai, % | 0 | 12 (1,2%) |

Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; COVID-19 = 2019. gada koronavīrusa slimība; mAb = monoklonālā antivielu; mITT1 = modificētā ārstēšanai paredzētā populācija 1 (*modified intent-to-treat 1*) (visi pētāmajai terapijai randomizētie dalībnieki, kuri bija saņēmuši vismaz 1 pētāmās terapijas devu, kuriem bija vismaz 1 vizīte pēc sākotnējā stāvokļa līdz 28. dienai, kuri sākotnēji nesaņēma un kuriem nebija paredzēta monoklonālo antivielu terapija COVID-19 ārstēšanai, un kuri tika ārstēti ≤ 5 dienas pēc COVID-19 simptomu parādīšanās).

- a. Pēc Kaplāna-Meijera (Kaplan-Meier) metodes katrai terapijas grupai tika aprēķināta hospitalizēto vai mirušo dalībnieku kumulatīvā daļa 28. dienā, kurā pētījuma dalībnieki bez hospitalizācijas un nāves notikuma 28. dienā tika cenzēti pētījuma pārtraukšanas brīdī.
- b. Datu analīzes kopa tika atjaunināta pēc tam, kad tika izņemti 133 dalībnieku dati labas klīniskās prakses (GCP) kvalitātes iemeslu dēļ.

Paredzamais riska samazinājums bija -6,1% ar 95% TI (-8,2%; -4,1%) dalībniekiem, kuri devu saņēma 3 dienu laikā pēc simptomu parādīšanās, un -4,6% ar 95% TI (-7,4%; -1,8%) mITT1 analīzes kopā dalībniekiem, kuri devu saņēma >3 dienu laikā pēc simptomu parādīšanās.

Gala mITT un mITT2 analīzes populācijās tika novēroti līdzīgi rezultāti. mITT analīzes populācijā tika iekļauti 1318 pētījuma dalībnieki. Notikumu attiecība bija 5/671 (0,75%) Paxlovid grupā un 44/647 (6,80%) placebo grupā.

5. tabula. COVID-19 slimības progresija (hospitalizācija vai nāve) līdz 28. dienai simptomātiskiem pieaugušajiem, kuriem ir palielināts smagas slimības attīstības risks; mITT1 analīzes kopa

| | Paxlovid 300 mg/100 mg | Placebo |
|---|-------------------------------|---------------------|
| Pacientu skaits | N=977 | N=989 |
| Negatīvs seroloģiskais statuss | n=475 | n=497 |
| Hospitalizēti vai miruši pacienti ^a (%) | 8 (1,7%) | 56 (11,3%) |
| Aprēķinātā proporcija 28 dienu periodā [95% TI], % | 1,72 (0,86; 3,40) | 11,50 (8,97; 14,68) |
| Aprēķinātais samazinājums salīdzinājumā ar placebo (95% TI) | -9,79 (-12,86; -6,72) | |
| Pozitīvs seroloģiskais statuss | n=490 | n=479 |
| Hospitalizēti vai miruši pacienti ^a (%) | 1 (0,2%) | 8 (1,7%) |
| Aprēķinātā proporcija 28 dienu periodā [95% TI], % | 0,20 (0,03; 1,44) | 1,68 (0,84; 3,33) |
| Aprēķinātais samazinājums salīdzinājumā ar placebo (95% TI) | -1,5 (-2,70; -0,25) | |

Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; COVID-19 = 2019. gada koronavīrusa slimība; mITT1= modificētā ārstēšanai paredzētā populācija 1 (*modified intent-to-treat 1*) (visi pētāmajai terapijai randomizētie dalībnieki, kuri bija saņēmuši vismaz 1 pētāmās terapijas devu, kuri sākotnēji nesaņēma un kuriem nebija paredzēta monoklonālo antivielu terapija COVID-19 ārstēšanai, un kuri tika ārstēti ≤ 5 dienas pēc COVID-19 simptomu parādīšanās).

Seroloģiskais statuss tika definēts, ja seroloģiskās imūnanalīzes rezultāti bija pozitīvi attiecībā uz saimniekorganisma antivielām pret vīrusa S vai N proteīniem.

Ir norādīta proporciju atšķirība starp abām terapijas grupām un 95% ticamības intervāls, pamatojoties uz datu normālu tuvinājumu.

- a. Ar COVID-19 saistīta hospitalizācija vai nāve jebkura iemesla dēļ.

Visās dalībnieku apakšgrupās mITT1 efektivitātes rezultāti bija līdzīgi, tajā skaitā tādās grupās kā vecums (≥ 65 gadi), ĶMI (ĶMI > 25 un ĶMI > 30) un diabēts.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Paxlovid vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās COVID-19 ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nirmatrelvīra/ritonavīra farmakokinētika ir pētīta veselīgiem brīvprātīgajiem un pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu COVID-19.

Ritonavīru lieto kopā ar nirmatrelvīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju, nodrošinot augstāku nirmatrelvīra sistēmisko koncentrāciju un garāku eliminācijas pusperiodu.

Pēc atkārtotas nirmatrelvīra/ritonavīra 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg un 500 mg/100 mg devu lietošanas divas reizes dienā sistēmiskā iedarbība līdzsvara koncentrācijā palielinājās mazāk nekā proporcionāli devai. Vairāku devu lietošana 10 dienu laikā nodrošināja līdzsvara koncentrāciju 2. dienā ar aptuveni divkārtu uzkrāšanos. Visām lietotajām devām sistēmiskā iedarbība 5. dienā bija līdzīga kā 10. dienā.

Uzsūkšanās

Pēc vienas nirmatrelvīra/ritonavīra 300 mg/100 mg devas iekšķīgas lietošanas nirmatrelvīra ģeometriskā vidējā C_{max} un AUC_{inf} līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 2,21 $\mu\text{g/ml}$ un 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Laika mediāna līdz C_{max} (T_{max}) bija 3,00 stundas. Aritmētiskais vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 6,1 stundas.

Pēc vienas nirmatrelvīra/ritonavīra 300 mg/100 mg devas iekšķīgas lietošanas ritonavīra ģeometriskā vidējā C_{max} un AUC_{inf} bija attiecīgi 0,36 $\mu\text{g/ml}$ un 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Laika mediāna līdz C_{max} (T_{max}) bija 3,98 stundas. Aritmētiskais vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 6,1 stundas.

Uztura ietekme uz uzsūkšanos pēc iekšķīgas lietošanas

Tablešu, kas satur 300 mg nirmatrelvīra ($2 \times 150 \text{ mg}$)/100 mg ritonavīra, lietošana kopā ar ēdienu ar augstu tauku saturu palielināja nirmatrelvīra iedarbību (vidējā C_{max} palielinājās par aptuveni 61% un vidējais AUC_{last} palielinājās par 20%), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā.

Izkliede

Nirmatrelvīra saistīšanās ar proteīniem cilvēka plazmā ir apmēram 69%.

Ritonavīra saistīšanās ar proteīniem cilvēka plazmā ir apmēram 98–99%.

Biotransformācija

In vitro pētījumi, kuros izvērtēja nirmatrelvīru bez vienlaicīgas lietošanas ar ritonavīru, liecina, ka nirmatrelvīrs galvenokārt metabolizējas ar citohroma P450 (CYP) 3A4 starpniecību. Tomēr nirmatrelvīra lietošana kopā ar ritonavīru inhibē nirmatrelvīra metabolismu. Vienīgais ar zālēm saistītais savienojums plazmā bija nirmatrelvīrs neizmainītā veidā. Fēcēs un urīnā konstatēja oksidatīvos metabolītus niecīgā daudzumā.

In vitro pētījumi, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, liecina, ka CYP3A ir galvenā ritonavīra metabolismā iesaistītā izoforma, tomēr arī CYP2D6 piedalās oksidēšanās metabolīta M-2 veidošanā.

Eliminācija

Galvenais nirmatrelvīra eliminācijas ceļš, lietojot kopā ar ritonavīru, bija renāla ekskrecija neizmainītā veidā. Aptuveni 49,6% un 35,3% no lietotās nirmatrelvīra 300 mg devas tika atgūta attiecīgi urīnā un fēcēs. Ekskrecijas produktos nirmatrelvīrs bija galvenais ar zālēm saistītais savienojums, ieskaitot nelielu daudzumu metabolītu hidrolīzes reakciju rezultātā. Plazmā vienīgais ar zālēm saistītais savienojums nosakāmā daudzumā bija nirmatrelvīrs neizmainītā veidā.

Pētījumi ar cilvēkiem, izmantojot radioaktīvi iezīmētu ritonavīru, liecina, ka ritonavīra eliminācija notiek galvenokārt caur aknu un žults izvades sistēmu; aptuveni 86% no radioaktīvi iezīmētās vielas tika atgūta fēcēs, un ir sagaidāms, ka daļu veido neabsorbētais ritonavīrs.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums

Vecuma un dzimuma ietekme uz nirmatrelvīra/ritonavīra farmakokinētiku nav izvērtēta.

Rase vai piederība etniskām grupām

Pētījuma dalībniekiem no Japānas sistēmiskā iedarbība bija skaitliski mazāka, taču atšķirība no Rietumu pasaules iedzīvotājiem nebija klīniski nozīmīga.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Salīdzinot ar veselīgiem kontroles grupas dalībniekiem bez nieru darbības traucējumiem, pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem nirmatrelvīra C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi par 30% un 24%, pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem šie rādītāji palielinājās attiecīgi par 38% un 87% un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem šie rādītāji palielinājās attiecīgi par 48% un 204%.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Salīdzinot ar kontroles grupu, ko veidoja veseli pacienti bez aknu darbības traucējumiem, nirmatrelvīra farmakokinētikai pētījuma dalībniekiem ar vidējiem aknu darbības traucējumiem nebija nozīmīgu atšķirību. Pielāgotā nirmatrelvīra AUC_{inf} un C_{max} ģeometriskā vidējā attiecība (90% TI), salīdzinot vidēji smagus aknu darbības traucējumus (tests) ar normālu aknu darbību (atsauce), bija attiecīgi 98,78% (70,65%; 138,12%) un 101,96% (74,20%; 140,11%).

Nirmatrelvīrs/ritonavīrs nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Mijiedarbības pētījumi, kas veikti ar nirmatrelvīru/ritonavīru

Pētot nirmatrelvīru cilvēka aknu mikrosomās, CYP3A4 bija galvenā nozīme nirmatrelvīra oksidatīvā metabolisma procesā. Ritonavīrs ir CYP3A inhibitors un palielina nirmatrelvīra un citu galvenokārt ar CYP3A starpniecību metabolizēto zāļu koncentrāciju plazmā. Lai gan nirmatrelvīru lieto vienlaicīgi ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju, spēcīgi inhibitori un induktori varētu ietekmēt tā farmakokinētiku.

In vitro nirmatrelvīram nav konstatēta spēja atgriezeniski inhibēt CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 vai CYP1A2 klīniski nozīmīgā koncentrācijā. *In vitro* pētījumu rezultāti parādīja, ka nirmatrelvīrs var inducēt CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 un CYP2C9. Klīniskā nozīme nav zināma. Balstoties uz *in vitro* datiem, iespējamība, ka nirmatrelvīrs var inhibēt BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 un OCT2, ir zema. Pastāv iespējamība, ka nirmatrelvīrs var inhibēt MDR1 un OATP1B1 klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Citu zāļu ietekme uz nirmatrelvīra/ritonavīra farmakokinētiku tika novērtēta, izmantojot itrakonazolu (CYP3A inhibitors) un karbamazepīnu (CYP3A induktors). Pēc vienlaicīgas nirmatrelvīra/ritonavīra 300 mg/100 mg devas un vairāku karbamazepīna devu iekšķīgas lietošanas nirmatrelvīra pielāgotā ģeometriskā vidējā AUC_{inf} un C_{max} testa/atsauces attiecība bija attiecīgi 44,50% un 56,82%. Pēc vienlaicīgas nirmatrelvīra/ritonavīra un vairāku itrakonazola devu lietošanas nirmatrelvīra pielāgotā ģeometriskā vidējā AUC_{tau} un C_{max} testa/atsauces attiecība bija attiecīgi 138,82% un 118,57%, salīdzinot ar nirmatrelvīra/ritonavīra lietošanu monoterapijā.

Nirmatrelvīra/ritonavīra ietekme uz citām zālēm tika novērtēta, izmantojot midazolāmu (CYP3A substrāts) un dabigatrānu (P-gp substrāts). Pēc vienlaicīgas midazolāma un vairāku nirmatrelvīra/ritonavīra devu lietošanas midazolāma pielāgotā ģeometriskā vidējā AUC_{inf} un C_{max} testa/atsauces attiecība bija attiecīgi 1430,02% un 368,33%, salīdzinot ar midazolāma lietošanu monoterapijā. Pēc dabigatrāna un vairāku nirmatrelvīra/ritonavīra devu lietošanas dabigatrāna pielāgotā ģeometriskā vidējā AUC_{inf} un C_{max} testa/atsauces attiecība bija attiecīgi 194,47% un 233,06%, salīdzinot ar dabigatrāna lietošanu monoterapijā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniski drošuma pētījumi ar nirmatrelvīru kombinācijā ar ritonavīru nav veikti.

Nirmatrelvīrs

Atkārtotu devu toksicitātes un genotoksicitātes pētījumos neatklāja ar nirmatrelvīru saistītus riskus. Fertilitātes, embriofetālās attīstības (*embryo-foetal development*, EFD) vai peri/postnatālās attīstības pētījumos ar žurkām nevēlamas blakusparādības netika novērotas. Pētījumu rezultāti ar grūsniem trušiem norādīja uz samazinātu augļa svaru bez nozīmīgām atradēm attiecībā uz toksicitāti māti. Sistēmiskā iedarbība (AUC_{24}) trušiem, lietojot maksimālo devu bez nelabvēlīgas ietekmes uz augļa ķermeņa masu, ir aptuveni 3 reizes augstāka nekā iedarbība cilvēkiem, lietojot Paxlovid rekomendētajā terapeitiskajā devā.

Kancerogenitātes pētījumi ar nirmatrelvīru nav veikti.

Ritonavīrs

Ritonavīra atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem atklājās, ka galvenie toksicitātes mērķa orgāni ir aknas, tīkls, vairogdziedzeris un nieres. Izmaiņas aknu audos ietvēra aknu šūnu, žultsvadu un fagocītiskos elementus, un tās pavadīja aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās. Visos ritonavīra pētījumos ar grauzējiem novērota tīkles pigmentepitēlija hiperplāzija un tīkles deģenerācija, bet suņiem šīs izmaiņas nav konstatētas. Ultrastrukturāli pierādījumi liecina, ka šīs izmaiņas tīklenē varētu būt saistītas ar fosfolipidozi. Tomēr klīniskajos pētījumos cilvēkiem neatklāja zāļu izraisītas izmaiņas acīs. Vairogdziedzera izmaiņas visos gadījumos bija atgriezeniskas un izzuda pēc ritonavīra lietošanas pārtraukšanas. Klīniskā izpēte cilvēkiem neatklāja klīniski nozīmīgas vairogdziedzera darbības izmaiņas.

Žurkām konstatēja nieru izmaiņas, ieskaitot kanāliņu deģenerāciju, hronisku iekaisumu un proteīnūriju, un tās tiek saistītas ar sugai specifisku spontānu slimību. Turklāt klīniskajos pētījumos nekonstatēja klīniski nozīmīgas nieru izmaiņas.

Genotoksicitātes pētījumos neatklāja ar ritonavīru saistītus riskus. Ritonavīra ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām uzrādīja šīm sugām specifisku tumoroģenēzes potenciālu, tomēr šie rezultāti netiek atzīti par klīniski nozīmīgiem cilvēkiem. Ritonavīrs neietekmēja fertilitāti žurkām. Pētījumos ar žurkām novērotā attīstības toksicitāte (embrioletalitāte, samazināts augļa ķermeņa svars un osifikācijas aizkavēšanās, kā arī iekšējo orgānu izmaiņas, tostarp aizkavēta sēklinieku noslīdēšana) galvenokārt radās, lietojot māti toksisku devu. Attīstības toksicitāte pētījumos ar trušiem (embrioletalitāte, samazināts metiena lielums un samazināts augļa ķermeņa svars) radās, lietojot māti toksisku devu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nirmatrelvīra apvalkotās tabletes

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze

Laktozes monohidrāts

Nātrija kroskarmeloze

Koloidālais silīcija dioksīds

Nātrija stearilfumarāts

Tabletes apvalks:
Hidroksipropilmetilceluloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Polietilēnglikols (E1521)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Ritonavīra apvalkotās tabletes

Tabletes kodols:
Kopovidons
Sorbitāna laurāts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)
Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts
Nātrija stearilfumarāts

Tabletes apvalks:
Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (E1521)
Hidroksipropilceluloze (E463)
Talks (E553b)
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)
Polisorbāts 80 (E433)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

OPA/Al/PVH folijas blisteru plāksnītes ar 30 tabletēm.

Paxlovid ir iepakots kastītēs, kas satur 5 vienas dienas blisteru plāksnītes ar 30 tabletēm.

Katra vienas dienas blistera plāksnīte satur 4 nirmatrelvīra tabletes un 2 ritonavīra tabletes rīta un vakara devai.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1625/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 28. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 28. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vācija

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Īrija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PAXLOVID 150 mg + 100 mg apvalkotās tabletes
Nirmatrelvirum + Ritonavīrum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra sārtā apvalkotā tablete satur 150 mg nirmatrelvīra
Katra baltā apvalkotā tablete satur 100 mg ritonavīra

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes (20 nirmatrelvīra tabletes + 10 ritonavīra tabletes)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Lai saņemtu informāciju par zālēm valsts valodā, noskenējiet QR kodu.
URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1625/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

paxlovid

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PAXLOVID
Nirmatrelvirum 150 mg tablete
Ritonavirum 100 mg tablete

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Paxlovid 150 mg + 100 mg apvalkotās tabletes

Nirmatrelovīrum + Ritonavīrum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Paxlovid un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Paxlovid lietošanas
3. Kā lietot Paxlovid
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Paxlovid
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Paxlovid un kādam nolūkam to lieto

Paxlovid satur divas aktīvās vielas nirmatrelovīru un ritonavīru divās dažādās tabletēs. Paxlovid ir pretvīrusu zāles, kuras lieto pieaugušo COVID-19 pacientu ārstēšanai, kuriem nav nepieciešams papildu skābeklis un kuriem ir paaugstināts smagas slimības attīstīšanās risks.

COVID-19 izraisa vīruss, ko sauc par koronavīrusu. Paxlovid aptur vīrusa vairošanos šūnās, un tas aptur vīrusa vairošanos organismā. Tas var palīdzēt organismam uzveikt vīrusa infekciju un novērst smagas slimības attīstīšanos.

Ja simptomi pasliktinās vai pēc 5 dienām nejūtaties labāk, konsultējieties ar ārstu.

2. Kas Jums jāzina pirms Paxlovid lietošanas

Nelietojiet Paxlovid šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret nirmatrelovīru, ritonavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) Paxlovid sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm. Paxlovid lietošana ar šīm zālēm var izraisīt būtiskas vai dzīvībai bīstamas blakusparādības vai ietekmēt Paxlovid darbību:
 - alfuzosīns (lieto palielinātas prostatas simptomu ārstēšanai);
 - ranolazīns (lieto, lai ārstētu hroniskas sāpes krūškurvī (stenokardiju));
 - dronedarons, propafenons, hinidīns (lieto, lai ārstētu sirds slimības un koriģētu neregulāru sirdsdarbību);
 - rifampicīns, rifapentīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
 - apalutamīds, neratinībs, venetoklakss (lieto vēža ārstēšanai);
 - karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, primidons (lieto krampju novēršanai un kontrolei);
 - kolhicīns (lieto podagras ārstēšanai);
 - terfenadīns (lieto alerģiju ārstēšanai);

- lurazidons (lieto šizofrēnijas ārstēšanai);
- pimozīds, kvetiapīns (lieto šizofrēnijas, bipolāro traucējumu, smagas depresijas un patoloģisku domu vai sajūtu ārstēšanai);
- silodozīns (lieto palielinātas prostatas ārstēšanai);
- eplerenons un ivabradīns (lieto sirds un/vai asinsvadu problēmu ārstēšanai);
- dihidroergotamīns un ergotamīns (lieto migrēnas galvassāpju ārstēšanai);
- ergonovīns un metilergonovīns (lieto, lai apturētu pārmērīgu asiņošanu, kas var rasties pēc dzemdībām vai aborta);
- cisaprīds (lieto, lai mazinātu noteiktus kuņģa darbības traucējumus);
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) (augu izcelsmes līdzeklis, ko lieto, lai ārstētu depresiju un trauksmi);
- voklosporīns (lieto imūnsistēmas traucējumu ārstēšanai);
- lovastatīns, simvastatīns, lomitapīds (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- eletriptāns (lieto migrēnas galvassāpju ārstēšanai);
- lumakaftors/ivakaftors (lieto cistiskās fibrozes ārstēšanai);
- finerenons (lieto, lai ārstētu hronisku nieru slimību, kas saistīta ar 2. tipa cukura diabētu);
- naloksegols (lieto, lai ārstētu opioīdu izraisītu aizcietējumu);
- avanafīls, vardenafīls (lieto erektilās disfunkcijas (saukta arī par impotenci) ārstēšanai);
- sildenafilīls, tadalafīls (lieto erektilās disfunkcijas (saukta arī par impotenci) ārstēšanai vai plaušu artēriju hipertensijas (augsts asinsspiediens plaušu artērijā) ārstēšanai);
- klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms, triazolāms, iekšķīgi lietojams midazolāms (lieto trauksmes un/vai miega traucējumu atvieglošanai);
- tolvaptāns, ko lieto hiponatriēmijas (zems nātrija līmenis asinīs) ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Alerģiskas reakcijas

Alerģiskas reakcijas, tostarp smagas alerģiskas reakcijas (kuras sauc arī par anafilaksi) un nopietnas ādas reakcijas (kuras sauc par toksisku epidermas nekrolīzi un Stīvensa-Džonsona sindromu), var rasties cilvēkiem, kuri lieto Paxlovid, pat pēc vienas devas lietošanas. Pārtrauciet lietot Paxlovid un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem alerģiskas reakcijas simptomiem:

- apgrūtināta rīšana un elpošana;
- mēles, mutes un sejas pietūkums;
- saspringuma sajūta rīklē;
- aizsmakums;
- nieze;
- ādas izsitumi;
- apsārtusi un sāpīga āda;
- pūšļi un ādas lobīšanās;
- pūšļi vai jēlumi mutē vai uz lūpām.

Aknu slimība

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijusi aknu slimība. Pacienti, kuri ārstēti ar ritonavīru, ir bijušas novirzes aknu enzīmu rādītājos, hepatīts un dzelte.

Nieru slimība

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijusi nieru slimība.

Augsts asinsspiediens

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir augsts asinsspiediens. Jūsu ārstam var būt nepieciešams pārbaudīt Jūsu asinsspiedienu pirms Paxlovid lietošanas un šo zāļu lietošanas laikā. Ir saņemti ziņojumi par paaugstinātu asinsspiedienu cilvēkiem, kuri lieto Paxlovid, īpaši gados vecākiem cilvēkiem.

Rezistences pret HIV-1 infekciju attīstīšanās risks

Ja Jums ir neārstēta vai nekontrolēta HIV infekcija, Paxlovid ietekmē dažas zāles HIV infekcijas ārstēšanai turpmāk var nedarboties, kā paredzēts.

Bērni un pusaudži

Nedodiet Paxlovid bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo Paxlovid nav pētīts bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Paxlovid

Ir citas zāles, kuras nevar lietot kopā ar Paxlovid. Pastāstiet ārstam(-iem) vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot:

- zāles vēža ārstēšanai, piemēram, afatinibs, abemaciklībs, ceritinibs, dasatinibs, enkorafenibs, fostamatinibs, ibrutinibs, ivosidenibs, nilotinibs, vinblastīns un vinkristīns;
- zāles asins šķīdināšanai (antikoagulanti), piemēram, varfarīns, rivaroksabāns, dabigatrans un apiksabāns;
- zāles krampju ārstēšanai, piemēram, divalproekss, lamotrigīns un klonazepāms;
- zāles smēķēšanas atmešanai, piemēram, bupropions;
- zāles alerģiju ārstēšanai, piemēram, feksofenadīns un loratadīns;
- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (pretsēnīšu līdzekļi), piemēram, itrakonazols un vorikonazols;
- zāles Kušinga sindroma ārstēšanai – organisms ražo pārāk daudz kortizola, piemēram, ketokonazola tabletes;
- zāles HIV infekcijas ārstēšanai, piemēram, efavirens, maraviroks, raltegravīrs, zidovudīns un biktgravīrs/emtricitabīns/tenofovīrs;
- zāles infekciju ārstēšanai (piemēram, antibiotikas un pretmikobaktēriju līdzekļi), piemēram, atovakvons, klaritromicīns, eritromicīns, fuzidīnskābe (iekšķīgi lietojama vai ievadīta intravenozi), bedahilīns, rifabutīns, delamanīds un sulfametoksazols/trimetoprimis;
- zāles šizofrēnijas un patoloģisku domu vai sajūtu ārstēšanai, piemēram, klozapīns;
- zāles garīgo vai garastāvokļa traucējumu ārstēšanai, piemēram, haloperidols, risperidons un tioridazīns;
- zāles, lai ārstētu augstu asinsspiedienu asinsvadiem, kas apgādā plaušas, piemēram, bosentāns un riociguats;
- zāles augsta asinsspiediena (hipertensijas) ārstēšanai, piemēram, amlodipīns, diltiazems, felodipīns, lerkanidipīns, nikardipīns, nifedipīns un verapamils;
- zāles sirds un/vai asinsvadu problēmu ārstēšanai, piemēram, aliskirēns, tikagrelors, cilostazols un klopidogrels;
- zāles sirds slimību ārstēšanai un neregulāras sirdsdarbības korekcijai, piemēram, digoksīns, amiodarons, flekainīds un dizopiramīds;
- zāles cistiskās fibrozes ārstēšanai, piemēram, ivakaftors, eleksakaftors/tezakaftors/ivakaftors un tezakaftors/ivakaftors;
- zāles diabēta ārstēšanai, piemēram, saksagliptīns;
- zāles C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai, piemēram, glekaprevīrs/pibrentasvīrs un sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs;
- zāles holesterīna līmeņa samazināšanai asinīs, piemēram, atorvastatīns, fluvastatīns, pravastatīns un rosuvastatīns;
- zāles migrēnas galvassāpju ārstēšanai, piemēram, rimegepāns;
- zāles urīna nesaturēšanas ārstēšanai, piemēram, darifenacīns un solifenacīns;
- zāles mentālās veselības slimību ārstēšanai, piemēram, aripiprazols, brekspiprazols un karipazīns;
- zāles imūnsistēmas nomākšanai, piemēram, ciklosporīns, everolīms, sirolīms un takrolīms;
- zāles, kuras lieto autoimūno slimību, tostarp reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta vai čūlainā kolīta ārstēšanai, piemēram, tofacitinibs un upadacitinibs;
- zāles smagu sāpju ārstēšanai, piemēram, morfijs, fentanils, oksikodons, metadons, buprenorfijs, citas morfijsam līdzīgas zāles, petidīns un piroksikāms;
- zāles, ko lieto kā sedatīvus un miega līdzekļus, piemēram, alprazolāms, buspīrons un zolpidēms;
- zāles uzmanības deficīta vai miega traucējumu (narkolepsijas) ārstēšanai, piemēram, amfetamīni;
- steroīdi, tostarp kortikosteroīdi, iekaisuma ārstēšanai, piemēram, budeozonīds, deksametazons, flutikazons, prednizolons, un triamcinolons;
- zāles, kuras lieto astmas un citu ar plaušām saistītu problēmu, piemēram, hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) ārstēšanai, piemēram, salmeterols un teofilīns;

- zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai, piemēram, amitriptilīns, fluoksetīns, imipramīns, nortriptilīns, paroksetīns un sertralīns;
- zāles, kuras lieto kā aizstājterapiju vairogdziedzera hormoniem, piemēram, levotiroksīns;
- zāles palielinātas prostatas ārstēšanai, piemēram, tamsulosīns;
- jebkuras no citām tālāk norādītajām zālēm:
 - iekšķīgi lietojami kontracepcijas līdzekļi vai plāksteri, kas satur etinilestradiolu, ko izmanto, lai novērstu grūtniecību;
 - midazolāms, ko ievada injekcijas veidā (lieto sedācijai (nomoda, bet ļoti atslābināts miera vai miegainības stāvoklis medicīniskas pārbaudes vai procedūras laikā) vai anestēzijai);

Daudzas zāles mijiedarbojas ar Paxlovid. **Saglabājiet lietoto zāļu sarakstu, lai varētu to parādīt ārstam(-iem) un farmaceitam.** Nesāciet lietot jaunas zāles, nepastāstot par to savam(-iem) ārstam(-iem). Ārsts(-i) var pastāstīt, vai ir droši lietot Paxlovid ar citām zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nav pietiekami daudz informācijas, lai pārliecinātos, ka Paxlovid lietošana grūtniecības laikā ir droša. Ja esat grūtniece, Paxlovid lietošana ir ieteicama tikai tad, ja Jūsu klīniskā stāvokļa dēļ šī ārstēšana ir nepieciešama. Paxlovid lietošanas laikā un piesardzības nolūkos 7 dienas pēc lietošanas beigām ir ieteicams atturēties no seksuālām aktivitātēm, vai ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja Jūs lietojat hormonālās kontracepcijas līdzekļus un tā kā Paxlovid var samazināt šādu līdzekļu efektivitāti, tiek ieteikts izmantot prezervatīvu vai citu nehormonālu kontracepcijas metodi. Ārsts ieteiks, cik ilgi ir nepieciešams pielāgot kontracepciju.

Nav pieejama informācija par Paxlovid lietošanu bērna barošanas ar krūti laikā. Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Paxlovid lietošanas laikā un piesardzības nolūkos 7 dienas pēc Paxlovid lietošanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Sagaidāms, ka Paxlovid neietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Paxlovid satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Paxlovid satur nātriju

Nirmatrelvīra un ritonavīra tabletes satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Paxlovid

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Paxlovid sastāv no 2 zālēm: nirmatrelvīra un ritonavīra. Ieteicamā deva ir 2 nirmatrelvīra tabletes (sārta tablete) kopā ar 1 ritonavīra tableti (balta tablete), lietojot iekšķīgi divas reizes dienā (no rīta un vakarā).

Ārstēšanas kurss ilgst 5 dienas. Katrā devā lietojiet vienlaicīgi visas 3 tabletes kopā.

Ja Jums ir nieru slimība, lūdzu, konsultējieties ar savu veselības aprūpes speciālistu par atbilstošu Paxlovid devu.

Tabletes norijiet veselas. Nekošļājiet, nesalauziet un nesasmalciniet tabletes. Paxlovid var lietot kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā.

Ja esat lietojis Paxlovid vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk lielu Paxlovid devu, nekavējoties zvaniet savam veselības aprūpes speciālistam vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Ja esat aizmirsis lietot Paxlovid

Ja esat aizmirsis lietot Paxlovid devu 8 stundu laikā pēc parastā lietošanas laika, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Ja esat aizmirsis lietot devu ilgāk par 8 stundām, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet divas Paxlovid devas vienā reizē.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Paxlovid

Pat ja jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot Paxlovid, nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Caureja
- Vemšana
- Slikta dūša
- Izmainīta garšas sajūta (piemēram, metāliska, rūgta garša)
- Galvassāpes

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Alerģiskas reakcijas
- Augsts asinsspiediens
- Sāpes vēderā
- Muskuļu sāpes
- Izsitumi uz ādas (ir ziņots arī kā daļa no alerģiskas reakcijas)

Reti: var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- Smaga alerģiska reakcija, ko sauc arī par anafilaksi (piemēram, mēles, mutes un sejas pietūkums, apgrūtināta rīšana vai elpošana, saspringuma sajūta rīklē vai aizsmakums)
- Nopietnas ādas reakcijas, kuras sauc par toksisku epidermas nekrozi un Stīvensa-Džonsona sindromu (piemēram, apsārtusi un sāpīga āda, pūšļi un ādas lobīšanās, pūšļi vai jēlumi mutē vai uz lūpām)
- Savārgums
- Nieze (ir ziņots arī kā daļa no alerģiskas reakcijas)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Paxlovid

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Paxlovid satur

- Šo zāļu aktīvās vielas ir nirmatrelvīrs un ritonavīrs.
 - Katra sārtā apvalkotā nirmatrelvīra tablete satur 150 mg nirmatrelvīra.
 - Katra baltā apvalkotā ritonavīra tablete satur 100 mg ritonavīra.
- Citas nirmatrelvīra tabletes sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu, “Paxlovid satur laktozi”), kroskarmelozes nātrija sāls, koloidālais silīcija dioksīds un nātrija stearilfumarāts (skatīt 2. punktu, “Paxlovid satur nātriju”). Tabletes apvalks satur hidroksipropilmetilcelulozi, titāna dioksīdu, polietilēnglikolu un sarkano dzelzs oksīdu.
- Citas ritonavīra tabletes sastāvdaļas ir kopovidons, sorbitāna laurāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts, nātrija stearilfumarāts. Tabletes apvalks satur hipromelozi, titāna dioksīdu, makrogolu, hidroksipropilcelulozi, talku, koloidālo bezūdens silīcija dioksīdu un polisorbātu 80.

Paxlovid ārējais izskats un iepakojums

Paxlovid apvalkotās tabletes ir pieejamas 5 vienas dienas blistera plāksnītēs, kopā 30 tabletes, iepakotas vienā kastītē.

Katra vienas dienas blistera plāksnīte satur 4 nirmatrelvīra tabletes (150 mg katra) un 2 ritonavīra tabletes (100 mg katra), un uz tās norādīts, kuras tabletes jālieto no rīta un kuras — vakarā (saules un mēness simboli).

Nirmatrelvīra 150 mg apvalkotās tabletes ir sārtas, ovālas formas, ar iespiestiem uzrakstiem “PFE” vienā pusē un “3CL” otrā pusē.

Ritonavīra 100 mg apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, kapsulas formas, ar iespiestiem uzrakstiem “H” vienā pusē un “R9” otrā pusē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vācija

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell

Newbridge
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

Belgiē/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

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

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

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

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Lai iegūtu lietošanas instrukciju citās valodās, ar mobilo ierīci noskenējiet kodu.



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

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.