

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Paxlovid 150 mg + 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Nirmatrelviras

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

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

Ritonaviras

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

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

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

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

Ypatingosios populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Specialus išpėjimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu

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

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Vartojimas kartu su gydymu, kurio sudėtyje yra ritonaviras arba kobicistatas

Paxlovid dozės koreguoti nereikia.

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

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

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

4.3 Kontraindikacijos

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

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

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

Dėl neseniai nutraukus vartojimą užsitęsusio CYP3A induktoriaus poveikio, Paxlovid negalima pradėti vartoti iškart, kai nutraukiamas bet kurio iš toliau išvardytų vaistinių preparatų vartojimas (žr. 4.5 skyrių).

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

- Alfa1 adrenoreceptorių blokatoriai: alfuzozinas
- Analgetikai: petidinas, propoksifenas
- Antistenokardinis vaistinis preparatas: ranolazinas
- Priešvėžiniai vaistiniai preparatai: neratinibas, venetoklaksas
- Antiaritminiai vaistiniai preparatai: amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, enkainidas, flekainidas, propafenonas, chinidinas
- Antibiotikai: fuzido rūgštis, rifampicinas
- Antiepilepsiniai vaistiniai preparatai: karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas
- Antipodagrinis vaistinis preparatas: kolchicinas
- Antihistamininiai: vaistiniai preparatai astemizolas, terfenadinas
- Antipsichoziniai vaistiniai preparatai /neuroleptikai: lurazidonas, pimozidas, klozapinas, kvetiapienas
- Skalsių dariniai: dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas
- Virškinimo trakto peristaltiką veikiančios medžiagos: cisapridas
- Augaliniai preparatai: paprastoji jonažolė (*hypericum perforatum*)
- Lipidus modifikuojančios medžiagos:
 - o HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai: lovastatinas, simvastatinas
 - o Mikrosominių trigliceridų pernašos baltymo (angl. MTTP) inhibitorius: lomitapidas
- FDE5 inhibitoriai: avanafilis, sildenafilis, vardenafilis
- Raminamieji ir/ar migdomieji vaistiniai preparatai: klorazepatas, diazepammas, estazolamas, flurazepammas, per burną vartojamas midazolamas ir triazolamas

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sunkių nepageidaujamų reakcijų rizika dėl sąveikos su kitais vaistiniais preparatais

Pradėjus vartoti Paxlovid, CYP3A inhibitorių, pacientams, vartojantiems vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami CYP3A, arba pradedant vartoti vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami CYP3A pacientams, jau vartojantiems Paxlovid, gali padidėti vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP3A, koncentracijos plazmoje.

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

Dėl šios sąveikos gali:

- atsirasti kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų, galinčių sukelti sunkių, gyvybei pavojingų arba mirtinų reiškinių dėl padidėjusios kartu vartojamų vaistinių preparatų ekspozicijos;
- atsirasti kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų dėl padidėjusios Paxlovid ekspozicijos;
- dingti Paxlovid terapinis poveikis ir gali išsivystyti atsparumas virusams.

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

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

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

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

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

Toksinis poveikis kepenims

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

Atsparumo ŽIV-1 išsivystymo rizika

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

Pagalbinės medžiagos

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

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Paxlovid (nirmatrelviras / ritonaviras) yra CYP3A inhibitorius, kurį vartojant gali padidėti vaistinių preparatų, kurie daugiausiai metabolizuojami CYP3A, koncentracijos plazmoje. Manoma, kad vartojant kartu su nirmatrelviru / ritonaviru, didžiausias pavojus stipriai padidėti ekspozicijai kyla vaistiniams preparatams, kurie plačiai metabolizuojami CYP3A ir kuriems būdingas greitas pirmojo prasiskverbimo metabolizmas. Todėl nirmatrelviro / ritonaviro draudžiama vartoti su vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje susijusi su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais (žr. 1 lentelę).

Ritonavirui būdingas didelis afiniškumas įvairiems citochromo (CYP) P450 izofermentams ir jis gali slopinti oksidaciją šia eilės tvarka: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavirui taip pat būdingas didelis afiniškumas P-glikoproteinui (P-gp) ir jis gali slopinti šį nešiklį. Ritonaviras gali skatinti CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19 vykdomą gliukuronizaciją bei oksidaciją taip didinant kai kurių vaistinių preparatų, metabolizuojamų šiais būdais, biotransformaciją, todėl gali sumažėti tokių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija ir dėl to sumažėti ar sutrumpėti jų terapinis poveikis.

Skyrimą kartu su kitais CYP3A4 substratais, galinčiais sukelti reikšmingą sąveiką, galima apsvarstyti tik tuomet, jeigu nauda didesnė už riziką (žr. 1 lentelę).

Nirmatrelviras ir ritonaviras yra CYP3A substratai, todėl vartojant vaistinių preparatų, kurie sužadina CYP3A, gali sumažėti nirmatrelviro ir ritonaviro koncentracijos plazmoje ir gali sumažėti Paxlovid terapinis poveikis.

Paxlovid turi būti pritaikytas vaisto-vaisto sąveikos **konservatyvus matas**, susijęs su ritonaviru, vartojamu lėtinės ŽIV infekcijos gydymui (600 mg 2 k/parą, pradžioje kaip antiretrovirusinė medžiaga, ir šiuo metu - 100 mg 2 k/parą, kaip farmakokinetinis stipriklis kartu su antiretrovirusinėmis medžiagomis). Būsiami tyrimai gali padėti pakoreguoti 5 dienų gydymo Paxlovid trukmės rekomendacijas, susijusias su vaistų-vaistų sąveikomis.

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

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
Alfa ₁ -adrenoreceptorių blokatoriai	↑alfuzozinas	Padidėjus alfuzozino koncentracijai plazmoje, gali kilti sunki hipotenzija, todėl jį vartoti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Amfetamino dariniai	↑amfetaminas	Manoma, kad ritonaviras, vartojamas antiretrovirusinės medžiagos dozėmis, slopina CYP2D6, todėl tikėtina gali padidėti amfetamino ir jo darinių koncentracijos. Jeigu šie vaistiniai preparatai vartojami kartu su Paxlovid, rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamas poveikis.
Analgetikai	↑buprenorfinas (57 %, 77 %), ↑norbuprenorfinas (33 %, 108 %)	Buprenorfino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracijos plazmoje padidėjimas kliniškai reikšmingų farmakodinamikos pokyčių pacientų, kuriems išsivystė tolerancija opioidams, populiacijai nesukėlė. Todėl buprenorfino dozės šiuos vaistinius preparatus vartojant kartu keisti nebūtina.
	↑petidinas, ↑propoksifenas	Padidėjus norpetidino ir propoksifeno koncentracijoms plazmoje, gali kilti sunkus kvėpavimo slopinimas arba nustatyti nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai ir todėl minėtų derinių vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
	↓piroksikamas	Sumažėjusi piroksikamo ekspozicija, nes Paxlovid sužadina CYP2C9.
	↑fentanilis	Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, slopina CYP3A4, todėl tikėtina, kad didina fentanilio koncentraciją plazmoje. Jeigu fentanilis skiriamas kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį (įskaitant kvėpavimo slopinimą).

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	<p>↓metadonas (36 %, 38 %)</p> <p>↓morfinas</p>	<p>Skiriant kartu su ritonaviru, vartojamu farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, gali reikėti padidinti metadono dozę dėl gliukuronizacijos sužadinimo. Atsižvelgiant į paciento klinikinį atsaką į gydymą metadonu, reikia apsvarstyti, ar reikia koreguoti dozę.</p> <p>Kartu skiriant ritonaviro, vartojamu farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, dėl gliukuronizacijos sužadinimo gali sumažėti morfino koncentracija.</p>
Antistenuokardiniai vaistiniai preparatai	↑ranolazinas	Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikėtina, kad padidės ranolazino koncentracija. Vartoti kartu su ranolazinu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Antiaritmniai vaistiniai preparatai	<p>↑amjodaronas, ↑bepridilis, ↑dronedaronas, ↑enkainidas, ↑flekainidas, ↑propafenonas, ↑chinidinas</p> <p>↑digoksinas</p>	<p>Manoma, kad skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti amjodarono, bepridilio, dronedarono, enkainido, flekainido, propafenono ir chinidino koncentracijos plazmoje ir todėl tai draudžiama (žr. 4.3 skyrių).</p> <p>Šią sąveiką gali lemti P-gp sąlygojamo digoksino ištekėjimo modifikavimas, kai ritonaviras, vartojamas farmakokinetikos stipriklio dozėmis.</p>
Antiastminiai vaistiniai preparatai	↓teofilinas (43 %, 32 %)	Skiriant kartu su ritonaviru, dėl CYP1A2 sužadinimo gali reikėti padidinti teofilino dozę.
Priešvėžiniai vaistiniai preparatai	<p>↑afatinibas</p> <p>↑abemaciklibas</p>	<p>Gali padidėti koncentracija serume dėl krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. <i>Breast Cancer Resistance Protein</i>, BCRP) ir ūminio P-gp slopinimo ritonaviru. AUC ir C_{max} padidėjimo apimtis priklauso nuo ritonaviro skyrimo laiko. Afatinibą su Paxlovid reikia skirti atsargiai (žr. afatinibo preparato charakteristikų santrauką [PCS]). Stebėkite dėl afatinibo nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV).</p> <p>Gali padidėti koncentracija serume dėl ritonaviro sukeliama CYP3A4 slopinimo. Reikia vengti skirti abemaciklibą ir Paxlovid kartu. Nusprendus, kad tokio vartojimo kartu išvengti negalima, žr. abemaciklibo PCS dėl dozės koregavimo rekomendacijų. Stebėkite dėl abemaciklibo NRV.</p>

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	<p>↑apalutamidas</p> <p>↑ceritinibas</p> <p>↑dazatinibas, ↑nilotinibas, ↑vinkristinas, ↑vinblastinas</p> <p>↑enkorafenibas</p> <p>↑fostamatinibas</p> <p>↑ibrutinibas</p>	<p>Apalutamidas yra vidutinio stiprumo arba stiprus CYP3A4 induktorius, dėl to gali sumažėti nirmatrelviro / ritonaviro ekspozicija ir gali išnykti virusologinis atsakas. Be to, skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti apalutamido koncentracija serume ir atsirasti sunkių šalutinių reiškinių, įskaitant traukulių priepuolius, galimybė. Paxlovid vartoti kartu su apalutamidu nerekomenduojama.</p> <p>Dėl ritonaviro sukeliama CYP3A ir P-gp slopinimo gali padidėti ceritinibo koncentracija serume. Ceritinibą su Paxlovid reikia skirti atsargiai. Žr. ceritinibo PCS dėl dozės koregavimo rekomendacijų. Stebėkite dėl ceritinibo NRV.</p> <p>Skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti koncentracija serume ir padidėti šalutinių reiškinių dažnis.</p> <p>Skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti enkorafenibo koncentracija serume, todėl gali padidėti toksinio poveikio rizika, įskaitant sunkių nepageidaujamų reiškinių (pvz., QT intervalo pailgėjimo) riziką. Reikia vengti skirti enkorafenibą ir ritonavirą kartu. Jeigu manoma, kad nauda didesnė už riziką ir ritonavirą vartoti būtina, pacientus reikia atidžiai stebėti dėl saugumo.</p> <p>Skiriant fostamatinibą kartu su ritonaviru gali padidėti fostamatinibo metabolito R406 ekspozicija, todėl gali pasireikšti nuo dozės priklausomų nepageidaujamų reiškinių, pvz., toksinis poveikis kepenims, neutropenija, hipertenzija arba viduriavimas. Atsiradus tokių reiškinių, dėl dozės mažinimo rekomendacijų žr. fostamatinibo PCS.</p> <p>Dėl ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti ibrutinibo koncentracija serume, todėl gali sustiprėti toksinio poveikio rizika, įskaitant naviko lizės sindromo riziką. Reikia vengti skirti ibrutinibą ir ritonavirą kartu. Jeigu manoma, kad nauda didesnė už riziką ir</p>

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	<p>↑neratinibas</p> <p>↑venetoklaksas</p>	<p>ritonavirą vartoti būtina, sumažinkite ibrutinibo dozę iki 140 mg ir atidžiai stebėkite pacientą, ar nepasireiškia toksinis poveikis.</p> <p>Gali padidėti koncentracija serume dėl ritonaviro sukeliama CYP3A4 slopinimo. Neratinibą vartoti kartu su Paxlovid draudžiama dėl sunkių ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų, įskaitant toksinį poveikį kepenims, tikimybės (žr. 4.3 skyrių).</p> <p>Dėl ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti venetoklakso koncentracija serume, todėl padidėja naviko lizės sindromo rizika vartojant pradinę dozę ir laipsniško dozės didinimo fazės metu, todėl tokį derinį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių ir venetoklakso PCS). Pacientams, kurie baigė laipsniško dozės didinimo fazę ir vartoja stabilią venetoklakso paros dozę, vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, venetoklakso dozę reikia sumažinti bent 75 % (dozavimo instrukcijas žr. venetoklakso PCS).</p>
Antikoaguliantai	<p>↑rivaroksabanas (153 %, 53 %)</p> <p>↑vorapaksaras</p> <p>varfarinas, ↑↓(S)-varfarinas (9 %, 9 %), ↓↔(R)-varfarinas (33 %)</p>	<p>Dėl CYP3A ir P-gp slopinimo padidėja rivaroksabano koncentracija plazmoje ir sustiprėja farmakodinaminis poveikis, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Todėl rivaroksabaną vartojantiems pacientams ritonaviro skirti nerekomenduojama.</p> <p>Gali padidėti koncentracija serume dėl ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo. Vorapaksaro skirti kartu su Paxlovid nerekomenduojama (žr. vorapaksaro PCS).</p> <p>Dėl CYP1A2 ir CYP2C9 sužadinimo skiriant su ritonaviru sumažėjo (R)-varfarino koncentracija, o (S)-varfarino farmakokinetinis poveikis buvo nežymus. Sumažėjus (R)-varfarino koncentracijai gali susilpnėti antikoaguliacinis poveikis, todėl varfariną skiriant kartu su ritonaviru rekomenduojama stebėti antikoaguliacijos parametrus.</p>
Antiepilepsiniai vaistiniai preparatai	<p>karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas</p>	<p>Karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas yra stiprūs CYP3A4 induktoriai, dėl to gali sumažėti nirmatrelviro ir</p>

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	<p>↓divalproeksas, lamotriginas, fenitoinas</p>	<p>ritonaviro ekspozicija ir gali išnykti virusologinis atsakas. Karbamazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną vartoti kartu su Paxlovid draudžiama (žr. 4.3 skyrių).</p> <p>Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, sužadina CYP2C9 vykdomą oksidaciją ir gliukuronizaciją, todėl tikėtina, kad dėl to gali sumažėti antiepilepsinių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje. Jeigu šie vaistiniai preparatai skiriami kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti koncentraciją serume arba terapinį poveikį. Fenitoinas gali sumažinti ritonaviro koncentraciją serume.</p>
Antidepresantai	<p>↑amitriptilinas, fluoksetinas, imipraminas, nortriptilinas, paroksetinas, sertralinas</p> <p>↑dezipraminas (145 %, 22 %)</p>	<p>Manoma, kad ritonaviras, vartojamas antiretrovirusinės medžiagos dozėmis, slopina CYP2D6, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti imipramino, amitriptilino, nortriptilino, fluoksetino, paroksetino arba sertralino koncentracijos. Jeigu šie vaistiniai preparatai skiriami kartu su antiretrovirusinėmis ritonaviro dozėmis, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį (žr. 4.4 skyrių).</p> <p>2-hidroksimetabolito AUC ir C_{max} atitinkamai sumažėjo 15 % ir 67 %. Skiriant kartu su ritonaviru rekomenduojama sumažinti dezipramino dozę.</p>
Antipodagriniai vaistiniai preparatai	↑kolchicinas	<p>Tikėtina, kad skiriant kartu su ritonaviru padidės kolchicino koncentracija. Pacientams, gydytiems kolchicinu ir ritonaviru, gauta pranešimų apie pavojingą gyvybei ir mirtiną vaistinių preparatų sąveiką (dėl CYP3A4 ir P-gp slopinimo). Kolchiciną vartoti kartu su Paxlovid draudžiama (žr. 4.3 skyrių).</p>
Antihistamininiai vaistiniai preparatai	<p>↑astemizolas ↑terfenadinas</p> <p>↑feksofenadinas</p>	<p>Padidėjusios astemizolo ir terfenadino koncentracijos plazmoje. Taigi, padidėjusi sunkių aritmijų rizika dėl šių medžiagų ir todėl vartoti kartu su Paxlovid i draudžiama (žr. 4.3 skyrių).</p> <p>Ritonaviras gali keisti P-gp sukeltą feksofenadino pernašą iš ląstelės, kai vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, todėl padidėja feksofenadino koncentracija.</p>

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	↑loratadinas	Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti loratadino koncentracija plazmoje. Jeigu loratadinas skiriamas kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.
Antiinfekciniai vaistiniai preparatai	<p>↑rifabutinas (4 kartus, 2,5 karto), ↑25-<i>O</i>-desacetilo rifabutino metabolitas (38 kartus, 16 kartų)</p> <p>↓vorikonazolas (39 %, 24 %)</p> <p>↑ketokonazolas (3,4 kartų, 55 %)</p> <p>↑itrakonazolas^a, ↑eritromicinas</p> <p>↓atovakvonas</p>	<p>Stipriai padidėjus rifabutino AUC, skiriant kartu su ritonaviru farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis gali reikėti sumažinti rifabutino dozę iki 150 mg 3 kartus per savaitę.</p> <p>Reikia vengti skirti vorikonazolą kartu su ritonaviru, vartojamu farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, išskyrus atvejus, kai įvertinus naudos ir rizikos santykį pacientui vorikonazolo vartojimas pateisinamas.</p> <p>Ritonaviras slopina nuo CYP3A priklausomą ketokonazolo metabolizmą. Dėl padidėjusio virškinimo trakto bei kepenų nepageidaujamų reakcijų dažnio, skiriant kartu su ritonaviru reikia apsvarstyti ketokonazolo dozės sumažinimo galimybę.</p> <p>Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, slopina CYP3A4, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti itrakonazolo ir eritromicino koncentracijos plazmoje. Jeigu eritromicinas arba itrakonazolas skiriami kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.</p> <p>Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, sužadina gliukuronizaciją, todėl tikėtina, kad dėl to gali sumažėti atovakvono koncentracija plazmoje. Jeigu atovakvonas skiriamas kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti koncentraciją serume arba terapinį poveikį.</p> <p>Vien tik ritonaviro sąveikos tyrimų neatlikta. Dėl su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reiškinių rizikos reikia</p>

	<p>↑bedakvilinas</p> <p>delamanidas</p> <p>↑klaritromicinas (77 %, 31 %), ↓14-OH klaritromicino metabolitas (100 %, 99 %)</p> <p>sulfametoksazolas / trimetoprimas</p> <p>↑fuzido rūgštis</p> <p>rifampicinas</p>	<p>vengti skirti kartu. Jeigu nauda didesnė už riziką, bedakviliną skirti kartu su ritonaviru reikia atsargiai. Rekomenduojama dažniau stebėti elektrokardiogramą ir stebėti transaminazių aktyvumą (žr. bedakvilino preparato charakteristikų santrauką).</p> <p>Vien tik ritonaviro sąveikos tyrimų neatlikta. Su sveikais savanoriais atliktuose 100 mg delamanido, vartojamo du kartus per parą, ir 400/100 mg lopinaviro / ritonaviro, vartojamų du kartus per parą 14 parų, vaistinių preparatų sąveikos tyrimuose delamanido metabolito DM-6705 ekspozicija padidėjo 30 %. Nusprendus, kad delamanidą būtina skirti kartu su ritonaviru, dėl QTc intervalo pailgėjimo rizikos, susijusios su DM-6705, visą delamanido vartojimo periodą rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG (žr. 4.4 skyrių ir delamanido preparato charakteristikų santrauką).</p> <p>Dėl klaritromicinui būdingos didelės terapinio veikimo platumos, pacientams, kurių inkstų funkcija normali, dozės mažinti nereikia. Didesnių kaip 1 g per parą klaritromicino dozių kartu su ritonaviru, vartojamu farmakokinetinio poveikio stipriklis dozėmis, skirti negalima. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia apsvarstyti klaritromicino dozės sumažinimo galimybę: pacientams, kurių kreatinino klirensas nuo 30 iki 60 ml/min, dozę reikia sumažinti 50 %; pacientams, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min, dozę reikia sumažinti 75 %.</p> <p>Sulfametoksazolo / trimetoprimo dozės vartojant kartu su ritonaviru neturėtų reikėti keisti.</p> <p>Manoma, kad skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti fuzido rūgšties ir ritonaviro koncentracijos plazmoje, todėl vartoti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).</p> <p>Rifampicinas yra stiprus CYP3A4 induktorius, dėl to gali sumažėti nirmatrelviro / ritonaviro ekspozicija ir gali išnykti virusologinis atsakas. Rifampiciną vartoti kartu su Paxlovid draudžiama (žr. 4.3 skyrių).</p>
--	---	--

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
Vaistai nuo ŽIV	<p>↑efavirenzas (21 %)</p> <p>↑maravirokas (161 %, 28 %)</p> <p>↓raltegraviras (16 %, 1 %)</p> <p>↓zidovudinas (25 %, ND)</p>	<p>Efavirenzą skiriant kartu su ritonaviru stebėtas nepageidaujamų reakcijų (pvz., svaigulys, pykinimas, parestezija) ir laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimų (kepenų fermentų suaktyvėjimo) padažnėjimas.</p> <p>Ritonaviras didina maraviroko koncentraciją serume dėl CYP3A slopinimo. Siekiant padidinti maraviroko ekspoziciją, maraviroką galima skirti kartu su ritonaviru. Daugiau informacijos ieškokite maraviroko preparato charakteristikų santraukoje.</p> <p>Ritonavirą ir raltegravirą skiriant kartu, gali šiek tiek sumažėti raltegraviro koncentracija.</p> <p>Ritonaviras gali sužadinti zidovudino gliukuronizaciją, todėl gali nežymiai sumažėti zidovudino koncentracija. Dozės keisti neturėtų reikėti.</p>
Vaistiniai preparatai nuo HCV	↑glekapreviras / pibrentasviras	Dėl ritonaviro sukeliama P-gp, BCRP ir OATP1B slopinimo gali padidėti koncentracija serume. Dėl didesnės ALT aktyvumo padidėjimo rizikos, susijusios su padidėjusia glekapreviro ekspozicija, glekapreviro / pibrentasviro skirti kartu su Paxlovid nerekomenduojama.
Antipsichoziniai vaistiniai preparatai	<p>↑klozapinas, ↑pimozidas</p> <p>↑haloperidolis, ↑risperidonas, ↑tioridazinas</p> <p>↑lurazidonas</p>	<p>Manoma, kad skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti klozapino arba pimozido koncentracija plazmoje, todėl vartoti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).</p> <p>Manoma, kad ritonaviras slopina CYP2D6, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti haloperidolio, risperidono ir tioridazino koncentracijos. Jeigu šie vaistiniai preparatai skiriami kartu su antiretrovirusinėmis ritonaviro dozėmis, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.</p> <p>Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikėtina, kad padidės lurazidono</p>

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	↑kvetiapinas	koncentracija. Vartoti kartu su lurazidonu draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikėtina, kad padidės kvetiapino koncentracija. Paxlovid vartoti kartu su kvetiapinu draudžiama, nes gali padidėti su kvetiapinu susijęs toksinis poveikis (žr. 4.3 skyrių).
β2 agonistas (ilgalaikio poveikio)	↑salmeterolis	Ritonaviras slopina CYP3A4, todėl tikėtina, kad dėl to stipriai padidės salmeterolio koncentracija plazmoje. Todėl vartoti kartu nerekomenduojama.
Kalcio kanalų blokatoriai	↑amlodipinas, ↑diltiazemas, ↑nifedipinas	Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio arba antiretrovirusinės medžiagos dozėmis, slopina CYP3A4, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti kalcio kanalų blokatorių koncentracija plazmoje. Jeigu šie vaistiniai preparatai skiriami kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.
Endotelino antagonistai	↑bozentanas ↑riociguatas	Skiriant bozentaną kartu su ritonaviru gali padidėti pusiausvyrinė bozentano maksimali koncentracija (C _{max}) ir AUC. Dėl ritonaviro sukeliama CYP3A ir P-gp slopinimo gali padidėti koncentracija serume. Riociguato skirti kartu su Paxlovid nerekomenduojama (žr. riociguato PCS).
Skalsių dariniai	↑dihidroergotaminas, ↑ergonovinas, ↑ergotaminas, ↑metilergonovinas	Manoma, kad skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti skalsių darinių koncentracijos plazmoje, todėl vartoti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Virškinimo trakto peristaltiką veikianti medžiaga	↑cisapridas	Padidėjusi cisaprido koncentracija plazmoje. Taigi, padidėjusi sunkių aritmijų rizika dėl šios medžiagos ir todėl vartoti kartu su Paxlovid draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Augaliniai vaistiniai preparatai	paprastoji jonažolė	Augalinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>), vartoti kartu su Paxlovid draudžiama dėl rizikos sumažėti nirmatrelviro ir ritonaviro koncentracijai plazmoje ir sumažėjusio klinikinio poveikio (žr. 4.3 skyrių).
HMG KoA reduktazės inhibitoriai	↑atorvastatinas, fluvastatinas, lovastatinas, pravastatinas,	Tikėtina, kad skiriant kartu su ritonaviru, vartojamu antiretrovirusinės medžiagos arba farmakokinetinių savybių stipriklio dozėmis, reikšmingai padidės HMG-KoA

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	rozuvastatinas, simvastatinas	reduktazės inhibitorių, kurių metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A (kaip kad lovastatinas ir simvastatinas), koncentracijos plazmoje. Kadangi padidėjus lovastatino ir simvastatino koncentracijai gali sustiprėti pacientų predispozicija miopatijoms (įskaitant rabdomiolizę), vartoti šių vaistinių preparatų kartu su ritonaviru draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Atorvastatino metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A. Rozuvastatino eliminacija nepriklauso nuo CYP3A, tačiau gauta pranešimų apie rozuvastatino ekspozicijos padidėjimą, jį skiriant kartu su ritonaviru. Šios sąveikos mechanizmas neaiškus, bet jis gali būti susijęs su nešiklio slopinimu. Skiriant kartu su ritonaviru, vartojamu farmakokinetinių savybių stipriklio arba antiretrovirusinės medžiagos dozėmis, reikia vartoti mažiausias galimas atorvastatino arba rozuvastatino dozes. Pravastatino ir fluvastatino metabolizmas nepriklauso nuo CYP3A, todėl sąveikos vartojant su ritonaviru nesitikima. Jeigu reikia vartoti HMG-KoA reduktazės inhibitorių, rekomenduojama skirti pravastatiną arba fluvastatiną.
Hormoniniai kontraceptikai	↓etinilestradiolis (40 %, 32 %)	Kadangi skiriant su ritonaviru, vartojamu antiretrovirusinės medžiagos arba farmakokinetinių savybių stipriklio dozėmis, sumažėja etinilestradiolio koncentracija, reikia apsvarstyti barjerinių arba kitų nehormoninių kontracepcijos priemonių taikymą. Manoma, kad ritonaviras gali pakeisti kraujavimo iš gimdos savybes ir sumažinti kontraceptikų, kurių sudėtyje yra estradiolio, veiksmingumą.
Imunosupresantai	↑ciklosporinas, ↑takrolimuzas, ↑everolimuzas	Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio arba antiretrovirusinės medžiagos dozėmis, slopina CYP3A4, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti ciklosporino, takrolimuzo arba everolimuzo koncentracija plazmoje. Jeigu šie vaistiniai preparatai skiriami kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.
Lipidus modifikuojančios medžiagos	↑lomitapidas	CYP3A4 inhibitoriai didina lomitapido ekspoziciją; stiprūs inhibitoriai ekspoziciją padidina apie 27 kartus. Kadangi

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		ritonaviras slopina CYP3A, tikėtina, kad padidės lomitapido koncentracija. Paxlovid vartoti kartu su lomitapidu draudžiama (žr. lomitapido išrašymo informaciją) (žr. 4.3 skyrių).
Fosfodiesterazės (FDE5) inhibitoriai	<p>↑avanafilis (13 kartų, 2,4 kartų)</p> <p>↑sildenafilis (11 kartų, 4 kartus)</p> <p>↑tadalafilis (124 %, ↔)</p> <p>↑vardefafilis (49 kartus, 13 kartų)</p>	<p>Avanafilį vartoti kartu su Paxlovid draudžiama (žr. 4.3 skyrių).</p> <p>Sildenafilį erekcijos disfunkcijai gydyti skirti kartu su ritonaviru, vartojamu antiretrovirusinės medžiagos arba farmakokinetinių savybių stipriklio dozėmis, reikia atsargiai ir sildenafilio dozės jokių būdu negali būti aukštesnės kaip 25 mg per 48 valandas. Sildenafilį vartoti kartu su Paxlovid draudžiama pacientams, sergantiems plaučių arterine hipertenzija (žr. 4.3 skyrių).</p> <p>Tadalafilį erekcijos disfunkcijai gydyti skirti kartu su ritonaviru, vartojamu antiretrovirusinės medžiagos arba farmakokinetinių savybių stipriklio dozėmis, reikia atsargiai ir sumažintomis dozėmis: ne daugiau kaip 10 mg tadalafilio kas 72 valandas, stebint, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų.</p> <p>Vardenafilį vartoti kartu su Paxlovid draudžiama (žr. 4.3 skyrių).</p>
Raminamieji ir/ar migdomieji vaistiniai preparatai	<p>↑klorazepatas, ↑diazepamas, ↑estazolamas, ↑flurazepamas</p> <p>↑per burną ir parenteraliai vartojamas midazolamas</p>	<p>Manoma, kad skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti klorazepato, diazepamo, estazolamo ir flurazepamo koncentracija plazmoje, todėl vartoti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).</p> <p>Midazolamą ekstensyviai metabolizuoja CYP3A4. Vartojant kartu su Paxlovid gali stipriai padidėti midazolamo koncentracija. Tikėtina, kad midazolamo koncentracija plazmoje bus reikšmingai didesnė midazolamą vartojant per burną. Todėl Paxlovid kartu su per burną vartojamu midazolamu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių), o skiriant Paxlovid kartu su parenteriniu midazolamu reikia elgtis atsargiai. Parenterinio midazolamo vartojimo kartu su kitais proteazių inhibitoriais duomenys rodo, kad midazolamo koncentracija plazmoje gali padidėti nuo 3 iki 4 kartų. Jeigu Paxlovid</p>

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	<p>↑triazolamas (>20 kartų, 87 %)</p> <p>↓petidinas (62 %, 59 %), ↑norpetidino metabolitas (47 %, 87 %)</p> <p>↑alprazolamas (2,5 kartų, ↔)</p> <p>↑buspironas</p>	<p>reikia skirti kartu su parenteriniu midazolamu, tai galima atlikti tik intensyviosios terapijos skyriuje (ITS) arba panašioje įstaigoje, kurioje galima užtikrinti atidų klinikinį stebėjimą ir atitinkamą medicininį būklės valdymą, jeigu pasireikštų kvėpavimo slopinimas ir (arba) ilgalaikė sedacija. Reikia apsvarstyti midazolamo dozavimo koregavimo galimybę, ypač jeigu skiriama daugiau kaip viena midazolamo dozė.</p> <p>Manoma, kad skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti triazolamo koncentracija plazmoje, todėl vartoti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).</p> <p>Petidina su ritonaviru vartoti draudžiama, nes padidėja metabolito norpetidino, turinčio analgezinį ir CNS stimuliuojamąjį poveikį, koncentracija. Dėl padidėjusios norpetidino koncentracijos gali padidėti poveikio CNS (pvz., traukulių priepuolių) rizika (žr. 4.3 skyrių).</p> <p>Alprazolamo metabolizmas pavartojus ritonavirą slopinamas. Alprazolamą skiriant kartu su ritonaviru, vartojamu antiretrovirusinės medžiagos arba farmakokinetinio poveikio stipriklio dozėmis, pirmąsias keletą dienų reikia elgtis atsargiai, kol pasireiškia alprazolamo metabolizmo indukcija.</p> <p>Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio arba antiretrovirusinės medžiagos dozėmis, slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti buspirono koncentracija plazmoje. Jeigu buspironas skiriamas kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.</p>
Migdomosios medžiagos	↑zolpidemas (28 %, 22 %)	Zolpidemą ir ritonavirą galima skirti kartu, atidžiai stebint, ar nesustiprėja sedacinis poveikis.
Metimas rūkyti	↓bupropionas (22 %, 21 %)	Bupropioną ekstensyviai metabolizuoja CYP2B6. Tikėtina, kad bupropioną skiriant kartu su kartotinėmis ritonaviro dozėmis, bupropiono koncentracija sumažės. Laikoma, kad toks poveikis reiškia bupropiono metabolizmo indukciją.

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		<p>Visgi <i>in vitro</i> nustatyta, kad ritonaviras taip pat slopina CYP2B6, todėl nereikia skirti didesnės už rekomenduojamą bupropiono dozės. Kitaip nei vartojant ritonavirą ilgą laikotarpį, trumpai skiriant mažas ritonaviro dozes (200 mg du kartus per parą, gydymą tęsiant 2 paras), reikšmingos sąveikos su bupropionu nebuvo, todėl manoma, kad bupropiono koncentracija greičiausiai sumažėja po ritonaviro skyrimo pradžios praėjus kelioms dienoms.</p>
Steroidai	<p>Įkvepiamieji, injekciniai arba į nosį vartojami flutikazono propionatas, budezonidas, triamcinolonas</p> <p>↑deksametazonas</p>	<p>Pacientams, vartojantiems ritonavirą ir įkvepiamąjį arba į nosį vartojamą flutikazono propionatą, registruotas sisteminiams kortikosteroidams būdingas poveikis, įskaitant Kušingo (<i>Cushing</i>) sindromą ir antinksčių slopinimą (pastebėta, kad kortizolio koncentracija plazmoje sumažėjo 86 %); panašus poveikis gali pasireikšti ir vartojant kitus CYP3A metabolizuojamus kortikosteroidus (pvz., budezonidą ir triamcinoloną). Todėl ritonaviro, vartojamo antiretrovirusinės medžiagos arba farmakokinetinių savybių stipriklio dozėmis, skirti kartu su šiais gliukokortikoidais nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai tikėtina gydymo nauda didesnė už galimą sisteminio kortikosteroidų poveikio riziką. Galima apsvarstyti gliukokortikoidų dozės sumažinimo galimybę ir atidžiai stebėti vietinį bei sisteminį poveikį arba pakeisti vartojamą gliukokortikoidą tokiu, kuris nėra CYP3A4 substratas (pvz., beklometazonu). Be to, nutraukiant gliukokortikoidų vartojimą gali reikėti pailginti laipsniško dozės mažinimo periodą.</p> <p>Ritonaviras, vartojamas farmakokinetinio poveikio stipriklio arba antiretrovirusinės medžiagos dozėmis, slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to gali padidėti deksametazono koncentracija plazmoje. Jeigu deksametazonas skiriamas kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.</p> <p>Jeigu prednizolonas skiriamas kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai</p>

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
	↑prednizolonas (28 %, 9 %)	stebėti terapinį ir nepageidaujimą poveikį. Po 4 ir 14 parų ritonaviro vartojimo atitinkamai 37% ir 28 % padidėjo prednizolono metabolito AUC.
Skydliaukės hormonų pakeičiamoji terapija	Levotiroksinas	Poregistraciniu laikotarpiu pranešta apie tikėtinos preparatų, kurių sudėtyje yra ritonaviro, sąveikos su levotiroksinu atvejus. Pacientams, vartojantiems levotiroksiną, bent pirmąjį mėnesį po gydymo ritonaviru pradžios arba pabaigos reikia stebėti skydliaukę stimuliuojančio hormono (SSH) rodmenis.

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

Kitų vaistinių preparatų poveikis nirmatrelvirui

Vartojimas kartu su daugkartinėmis itrakonazolo 200 mg dozėmis per burną padidino nirmatrelviro AUC_{tau} ir C_{max}. Koreguotų geometrinių vidurkių (90% PI) santykis nirmatrelviro AUC_{tau} ir C_{max} buvo atitinkamai 138,82% (129,25%, 149,11%) ir 118,57% (112,50%, 124,97%), kai nirmatrelviras / ritonaviras buvo vartojamas kartu su daugkartinėmis itrakonazolo dozėmis, palyginus su vien tik nirmatrelviro / ritonaviro vartojimu.

Vartojimas kartu su daugkartinėmis karbamazepino 300 mg dozėmis per burną sumažino nirmatrelviro AUC_{tau} ir C_{max}. Koreguotų geometrinių vidurkių santykis nirmatrelviro AUC_{tau} ir C_{max} (90% PI) buvo 44,50 % (90% PI: 33,77%, 58,65%) ir 56,82% (90% PI: 47,04%, 68,62%) atitinkamai, po to, kai nirmatrelviras / ritonaviras 300 mg/100 mg buvo vartojamas kartu su daugkartinėmis karbamazepino dozėmis per burną, palyginus su vien tik nirmatrelviro / ritonaviro vartojimu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

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

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

Nėštumas

Duomenų apie Paxlovid vartojimą moterims nėštumo metu nėra.

Bet kurią dozę bandant su žiurkėmis arba triušiais toksinio poveikio vaisiaus ir embriono vystymuisi tyrimų metu, su nirmatrelviru susijusio poveikio vaisių morfologijai arba embrionų ar vaisių gyvybingumui nenustatyta, nors triušiams stebėtas mažesnis vaisiaus kūno svoris (žr. 5.3 skyrių).

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

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

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

Žindymas

Duomenų apie Paxlovid vartojimą moterims žindymo laikotarpiu nėra.

Nežinoma, ar nirmatrelviras išsiskiria į gydytų moterų arba gyvūnų pieną ir ar jis veikia žindomą naujagimį ar kūdikį arba pieno gamybą. Remiantis nepakankamais paskelbtais duomenimis, ritonaviro randama gydytų moterų piene. Nėra informacijos apie ritonaviro poveikį žindomam naujagimiui ar kūdikiui arba pieno gamybai. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams atmesti negalima. Gydomo Paxlovid metu žindymą reikia nutraukti ir, kaip atsargumo priemonė, 7 paras po gydymo Paxlovid.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Manoma, kad Paxlovid neveikia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Gydymo Paxlovid metu (nirmatrelviras / ritonaviras 300 mg/100 mg, kas 12 valandų 5 paras) ir per 34 paras po paskutinės dozės dažniausiai pranešta apie šias nepageidaujamas reakcijas: disgeuziją (5,6 %), viduriavimą (3,1 %), galvos skausmą (1,4 %) ir vėmimą (1,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

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

2 lentelė. Paxlovid nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Disgeuzija, galvos skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas Nedažnas	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas* Pilvo skausmas*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Retas	Negalavimas*

* Nepageidaujama reakcija į vaistą, nustatyta po registracijos.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

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

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

Antivirusinis poveikis

Nirmatrelviro antivirusinis poveikis prieš SARS-CoV-2 infekciją nustatytas diferencijuotose sveikose žmogaus bronchų epitelinėse (angl. *dNHBE*) ląstelėse, pirminių žmogaus plaučių alveolių epitelinių ląstelių eilėje (EC₅₀ vertė lygi 61,8 nM ir EC₉₀ vertė lygi 181 nM) po vaistinio preparato ekspozicijos praėjus 3 paroms. Ląstelių kultūroje nustatytas nirmatrelviro antivirusinis poveikis (EC₅₀ vertės atitinka apatinį nanomolinį diapazoną ≤3 kartus, palyginti su USA-WA1/2020) prieš SARS-CoV-2 atrinktas padermes, priklausančias alfa (B.1.1.7), gama (P.1), delta (B.1.617.2), lambda (C.37), miu (B.1.621) ir omikron (B.1.1.529) atmainoms. Beta (B.1.351) atmaina buvo paskutinė jautri bandyta atmaina, kuriai nustatytas maždaug 3,3 karto mažesnis jautrumas, palyginti su USA-WA1/2020 atrinkta paderme.

Atsparumas

Šiuo metu informacijos apie SARS-CoV-2 atsparumą antivirusiniam vaistiniam preparatui nirmatrelvirui nėra. Tyrimų, skirtų SARS-CoV-2 selekciniam atsparumui nirmatrelvirui įvertinti ląstelių kultūroje ir klinikinių tyrimų metu neatlikta. Turimas tik *in vitro* selekcinio atsparumo tyrimas su pelių hepatito virusu (angl. *murine hepatitis virus, MHV*)-Mpro. Jie parodė, kad ląstelių kultūroje po 10 pasazų 4,4–5 kartus sumažėja nirmatrelviro imlumas prieš mutavusius virusus, turinčius 5 mutacijas (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) MHV-Mpro. Šių radinių reikšmė SARS-CoV-2 nežinoma.

Klinikinis veiksmingumas

Paxlovid veiksmingumas pagrįstas 2/3 fazių atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo EPIC-HR tarpinės analizės ir pagalbinės galutinės analizės duomenimis. Tyrime dalyvavo nehospitalizuoti, simptomų turintys suaugę tiriamieji, kuriems laboratoriniais

tyrimais patvirtinta SARS-CoV-2 infekcijos diagnozė. Tinkami tiriamieji buvo 18 metų ir vyresni, turintys bent 1 iš toliau nurodytų progresavimo į sunkią ligą rizikos veiksnių: diabetas, antsvoris (KMI > 25), lėtinė plaučių liga (įskaitant astmą), lėtinė inkstų liga, dabartinis rūkymas, imunitetą slopinanti liga arba imunitetą slopinančioji terapija, kardiovaskulinė liga, hipertenzija, pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, neurologinio vystymosi sutrikimai, aktyvus vėžys, nuo medicinos technologijų priklausoma sveikatos būklė; arba 60 metų ir vyresni pacientai, neatsižvelgiant į gretutines ligas. Į tyrimą įtraukti tiriamieji, kuriems COVID-19 simptomai prasidėjo prieš ≤5 paras. Į tyrimą neįtraukti asmenys, turintys COVID-19 infekcijos arba vakcinacijos anamnezę.

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

Iš viso 2 246 pacientų grupė atsitiktinių imčių būdu suskirstyta vartoti Paxlovid arba placebo. Pradinio vertinimo metu vidutinis amžius buvo 46 metai ir 13% dalyvių buvo 65 metų ir vyresni (3% buvo 75 metų amžiaus ir vyresni); 51 % buvo vyrai; 72 % – baltaodžiai, 5 % – juodaodžiai, 14 % – azijiečiai, 45 % – ispanakalbiai amerikiečiai arba lotynų amerikiečiai; 66 % dalyvių simptomai prasidėjo prieš ≤3 paras nuo tirtą gydymo pradžios; 81% turėjo KMI ≥ 25 kg/m² (37% KMI ≥ 30 kg/m²); 12% sirgo cukriniu diabetu; mažiau nei 1% tyrimo populiacijos buvo imunodeficitas, 47 % dalyvių pradinio vertinimo metu nustatytas neigiamas serologinis rezultatas, o 51% - teigiamas. Vidutinis (SN) virusinis krūvis pradinio vertinimo metu buvo 4,63 log₁₀ kopijų/ml (2,87); 26 % dalyvių pradinio vertinimo metu nustatytas >10⁷ (kopijų/ml) virusinis krūvis; 6,2 % dalyvių buvo gydomi arba turėjo būti gydomi COVID-19 terapiniais mAk randomizacijos metu, jų duomenys į mITT ir mITT1 analizes neįtraukti. Pirminis SARS-CoV-2 variantas abiejose gydymo grupėse buvo Delta (98%), daugiausiai 21J linijos (remiantis tarpine analize).

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

Pirminis veiksmingumas nustatytas remiantis planine tarpine analize, atlikta su 774 mITT populiacijos tiriamųjų duomenimis. Apskaičiuota, kad rizika sumažėjo –6,3 % su nekoreguotu 95 % PI (–9,0 %, –3,6 %) ir 95 % PI (-10,61%, -2,02%), koreguojant pagal daugialypumą. Dvipusio kriterijaus p vertė buvo <0,0001, o dvipusio reikšmingumo lygis 0.002.

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

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatai nehospitalizuotiems COVID-19 sirgusiems suaugusiesiems, kuriems skirta dozė per 5 paras nuo simptomų pradžios ir pradinio vertinimo metu netaikytas gydymas COVID-19 monokloniniais antikūnais (mITT1 analizės duomenų rinkinys)

	Paxlovid (N = 1 039)	Placebas (N = 1 046)
Su COVID-19 susijusi hospitalizacija arba mirtis dėl bet kokios priežasties iki 28 paros		
n (%)	8 (0,8 %)	66 (6,3 %)
Sumažėjimas, palyginti su placebo ^a [95 % PI], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Mirštamumas dėl visų priežasčių iki 28 paros, %	0	12 (1,1 %)

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas

a. Apskaičiuotoji kaupiamoji tiriamųjų, hospitalizuotų arba mirusių iki 28 paros, proporcinė dalis kiekvienai gydymo grupei nustatyta Kaplano ir Mejerio [*Kaplan-Meier*] metodu, iki 28 paros nehospitalizuotų ir nemirusių pacientų būklę cenzūravus tyrimo nutraukimo metu.

Apskaičiuotas rizikos sumažėjimas tiriamiesiems, pradėtiems gydyti vaistiniu preparatu per 3 paras nuo simptomų pradžios, buvo -5,8% su 95% PI (-7,8%, -3,8%), o tiriamiesiems mITT1 pogrupyje, pradėtiems gydyti vaistiniu preparatu > 3 paras nuo simptomų pradžios, rizikos sumažėjimas buvo -5,2% su 95% PI (-7,9%, -2,5%).

Galutinėse mITT ir mITT2 analizės populiacijose stebėti atitinkantys rezultatai. Į mITT analizės populiaciją įtraukti 1 379 tiriamųjų duomenys. Reiškinių dažnis Paxlovid grupėje buvo 5/697 (0,72 %), o placebo grupėje - 44/682 (6,45%).

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

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebas
Pacientų skaičius	N=1 039	N=1 046
Serologinis rezultatas neigiamas	n=487	n=505
Hospitalizuoti arba mirę pacientai ^a (%)	7 (1,4%)	58 (11,5%)
Apskaičiuota proporcija per 28 dienas [95% PI], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Sumažėjimas, palyginti su placebo [95% PI]	-10,25 (-13,28; -7,21)	
p-vertė	p<0,0001	
Serologinis rezultatas teigiamas	n=540	n=528
Hospitalizuoti arba mirę pacientai ^a (%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)
Apskaičiuota proporcija per 28 dienas [95% PI], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Sumažėjimas, palyginti su placebo [95% PI]	-1,34 (-2,45; -0,23)	
p-vertė	p=0,0180	

Santrumpos: PI=pasikliautinis intervalas; mITT = pakeistas ketinamas gydyti (angl. *modified Intent-To-Treat*). Visi tiriamieji atsitiktinai priskirti prie tyrimo intervencijos, gavo mažiausiai vieną dozę tiriamos intervencijos, pradinio vertinimo metu jiems netaikytas COVID-19 gydymas terapiniais monokloniniais antikūnais ir tokio gydymo taikyti neketinta, ir buvo gydyti ≤ 5 paras nuo COVID-19 simptomų pradžios. Teigiamas serologinis rezultatas buvo nustatomas, jei serologinio imuninio tyrimo metu gauti teigiami rezultatai dėl specifinių šeimininko antikūnų prieš viruso S arba N baltymus.

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

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

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

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nirmatrelviro / ritonaviro farmakokinetika tirta su sveikais tiriamaisiais.

Ritonaviras vartojamas su nirmatrelviru kaip farmakokinetinio poveikio stipriklis, kad padidėtų sisteminė nirmatrelviro koncentracija.

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

Absorbicija

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

Po vienos per burną suvartotos 300 mg/100 mg nirmatrelviro / ritonaviro dozės, ritonaviro C_{max} ir AUC_{inf} geometrinis vidurkis atitinkamai buvo 0,36 $\mu\text{g/ml}$ ir 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$. Trukmės (T_{max}) iki C_{max} mediana (intervalas) buvo 3,98 val. (1,48–4,20). Galutinės eliminacijos pusėjimo trukmės aritmetinis vidurkis siekė 6,1 val.

Maisto poveikis per burną suvartotos dozės absorbcijai

Nirmatrelviro suspensiją su ritonaviro tabletėmis vartojant kartu su labai riebiu maistu, nedaug padidėjo nirmatrelviro ekspozicija (maždaug 15 % padidėjo vidutinė C_{max} ir 1,6 % padidėjo vidutinė AUC_{last}), palyginti su šiomis vertėmis nevalgius.

Pasiskirstymas

Žmogaus plazmoje maždaug 69 % nirmatrelviro jungiasi su baltymais.

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

Biotransformacija

In vitro tyrimai, kuriais vertintas nirmatrelviro skyrimas be ritonaviro, rodo, kad nirmatrelvirą turbūt daugiausiai metabolizuoja CYP3A4. Esant kliniškai reikšmingai koncentracijai nirmatrelviras *in vitro* grįžtamai neslopina CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 arba CYP1A2. Nirmatrelviras nėra kitų CYP fermentų induktorius arba substratas, išskyrus CYP3A, kurį nirmatrelviras/ritonaviras slopina. Skiriant nirmatrelvirą kartu su ritonaviru slopinamas nirmatrelviro metabolizmas. Plazmoje vienintelis rastas su vaistiniu preparatu susijęs darinys buvo nepakitęs nirmatrelviras. Išmatose ir šlapime rasta nedaug oksidacinių metabolitų.

In vitro tyrimai su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad citochromas P450 3A (CYP3A) yra pagrindinis izofermentas, dalyvaujantis metabolizuojant ritonavirą, nors CYP2D6 taip pat reikalingas susidarant oksidaciniam metabolitui M-2.

Nustatyta, kad mažos ritonaviro dozės turi svarbų poveikį kitų proteazių inhibitorių (ir kitų preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP3A4) farmakokinetikai ir kiti proteazių inhibitoriai gali veikti ritonaviro farmakokinetiką.

Eliminacija

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

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

Ypatingos populiacijos

Nirmatrelviro / ritonaviro farmakokinetika nevertinta atsižvelgiant į amžių ir lytį.

Rasė ir etninės grupės

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

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Palyginti su sveikų asmenų, kurių kepenų funkcija nesutrikusi, kontroline grupe, nirmatrelviro FK savybės tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, reikšmingai nesiskyrė. Nirmatrelviro grupėje pritaikytųjų AUC_{inf} ir C_{max} geometrinių vidurkių rodiklis (90 % PI), lyginant vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (tiriamasis rodiklis) su normalia kepenų funkcija (atskaitinis rodiklis), atitinkamai siekė 98,78 % (70,65 %, 138,12 %) ir 101,96 % (74,20 %, 140,11 %).

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

Su nirmatrelviru / ritonaviru atlikti sąveikos tyrimai

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

Nirmatrelviras neslopina grįžtamai CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ar CYP1A2 *in vitro* kliniškai reikšmingomis koncentracijomis. *In vitro* tyrimo rezultatai parodė, kad nirmatrelviras gali būti CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 ir CYP2C9 induktorius. Klinikinė reikšmė nėra žinoma.

Remiantis *in vitro* duomenimis, nirmatrelviras turi žemą potencialą slopinti BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 ir OCT2. Nirmatrelviras galimai slopina MDR1, MATE1, OCT1 ir OATP1B1 esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nirmatrelviro derinio su ritonaviru ikiklinikinių saugumo tyrimų neatlikta.

Nirmatrelviras

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

Kancerogeninio poveikio tyrimų su nirmatrelviru nebuvo atlikta.

Ritonaviras

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

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

Genotoksiškumo tyrimai parodė, kad ritonaviras rizikos nekelia. Ilgalaikiai ritonaviro kancerogeniškumo tyrimai su pelėmis ir žiurkėmis parodė šioms gyvūnų rūšims būdingą navikogeninį potencialą, tačiau manoma, kad šis radinys žmonėms neaktualus.

Ritonaviras neturėjo poveikio žiurkių vaisingumui. Toksinis poveikis žiurkių raidai (embrionų gaištamumas, sumažėjusi vaisių kūno masė, pavėluotas kaulėjimas ir vidaus organų pokyčiai, įskaitant uždelstą sėklidžių nusileidimą) dažniausiai pasireiškė skiriant vaikingai patelei toksiškas dozes.

Toksinis poveikis triušių raidai (embrionų gaištamumas, sumažėjęs vados dydis ir sumažėjusi vaisių kūno masė) pasireiškė skiriant vaikingai patelei toksiškas dozes.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Nirmatrelviro plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė

Laktozė monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska
Koloidinis silicio dioksidas
Natrio stearilfumaratas

Plėvelė:
Hidroksipropilmetilceliuliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Polietilenglikolis (E1521)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Ritonaviro plėvele dengtos tabletės

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

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima šaldyti ar užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

30 tablečių OPA/Al/PVC folijos lizdinėse kortelėse.

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

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

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1625/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. sausio 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Airija

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

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

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant pagerinti kontrolės strategijos aprašymą ir patvirtinti nuoseklų priemaišų profilį, siūlomas veikliosios medžiagos nirmatrelviro gamybos procesas komerciniam tiekimui turi būti papildytas.	2022 m. birželio 30 d.
Siekiant užtikrinti visapusę priemaišų kontrolę produkto gyvavimo ciklo laikotarpiu, veikliosios medžiagos nirmatrelviro kontrolės strategija priemaišoms, įskaitant chiralines priemaišas, ir veikliajai medžiagai turi būti pilnai nustatyta.	2022 m. birželio 30 d.
Siekiant užtikrinti visapusę priemaišų kontrolę produkto gyvavimo ciklo laikotarpiu, turi būti pateikti išsamūs HPLC metodo validacijos duomenys apie ištyrimą ir priemaišų testavimą bei likutinio tirpiklio metodą, naudojamą veikliosios medžiagos nirmatrelviro kontrolei.	2022 m. birželio 30 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima šaldyti ar užšaldyti.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1625/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

paxlovid

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖS KORTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PAXLOVID
nirmatrelviras 150 mg tabletė
ritonaviras 100 mg tabletė

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

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

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

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Paxlovid ir kam jis vartojamas

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

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Paxlovid

Paxlovid vartoti draudžiama:

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

- karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas (vartojami traukulių priepuoliams išvengti ir suvaldyti);
- kolchicinas (vartojamas podagrai gydyti);
- astemizolas, terfenadinas (vartojami alergijoms gydyti);
- lurazidonas (vartojamas šizofrenijai gydyti);
- pimozidas, klozapinas, kvetiapinas (vartojami šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui, sunkiai depresijai gydyti ar esant neįprastų minčių arba pojūčių);
- dihidroergotaminas ir ergotaminas (vartojami migreniniam galvos skausmui gydyti);
- ergonovinas ir metilergonovinas (vartojami pernelyg stipriam kraujavimui, sukeltam gimdymo arba aborto, stabdyti);
- cisapridas (vartojamas palengvinti tam tikras skrandžio problemas);
- paprastoji jonažolė (*Hypericum perforatum*) (augalinis vaistas, kurios preparatai vartojami depresijos ir nerimo atveju);
- lovastatinas, simvastatinas, lomitapidas (vartojami cholesterolio koncentracijai kraujyje sumažinti);
- avanafilis, vardenafilis (vartojami erekcijos funkcijos sutrikimui [dar vadinamam impotencija] gydyti);
- sildenafilis (vartojamas plaučių arterinei hipertenzijai [aukštam kraujospūdžiui plautinėje arterijoje] gydyti);
- klorazepatas, diazepamai, estazolamas, flurazepamas, triazolamas, per burną vartojamas midazolamas (vartojami nerimui sumažinti ir (arba) esant miego sutrikimui).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų liga

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

Inkstų liga

Pasakykite gydytojui, jei sergate ar sirgote inkstų liga.

ŽIV-1 atsparumo išsivystymo rizika

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

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Paxlovid

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

- vaistai, vartojami vėžiui gydyti, pavyzdžiui, afatinibas, abemaciclibas, apalutamidas, ceritinibas, dazatinibas, enkorafenibas, fostamatinibas, ibrutinibas, nilotinibas, vinblastinas ir vinkristinas;
- vaistai, vartojami kraujui skystinti (antikoagulantai), pavyzdžiui, varfarinas, rivaroksabanas, vorapaksaras;
- vaistai, vartojami traukuliams gydyti, pavyzdžiui, divalproeksas, lamotriginas;
- vaistai, vartojami metant rūkyti, pavyzdžiui, bupropionas;
- vaistai, vartojami alergijoms gydyti, pavyzdžiui, feksofenadinas ir loratadinas;
- vaistai, vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti, pavyzdžiui, itrakonazolas ir vorikonazolas;
- vaistai Kušingo sindromui gydyti – kai organizmas išskiria per daug kortizolio, pvz., ketokonazolo tabletės;
- vaistai, vartojami ŽIV infekcijai gydyti, pavyzdžiui, efavirenzas, maravirokas, raltegraviras ir zidovudinas;

- vaistai, vartojami infekcijoms gydyti (antibiotikai ir antimikobakteriniai vaistai), pavyzdžiui, atovakvonas, fuzido rūgštis, klaritromicinas, eritromicinas, bedakvilinas, rifabutinas, delamanidas ir sulfametoksazolas / trimetoprimas;
- vaistai, vartojami psichikos ir nuotaikos sutrikimams gydyti, pavyzdžiui, haloperidolis, risperidonas ir tioridazinas;
- vaistai, vartojami aukštam kraujospūdžiui kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka į plaučius, gydyti, pavyzdžiui, bozentanas ir riociguatas;
- vaistai, vartojami aukštam kraujospūdžiui (hipertenzijai) gydyti, pavyzdžiui, amlodipinas, diltiazemas ir nifedipinas;
- vaistai, vartojami širdies sutrikimams gydyti ir nereguliariam širdies ritmui koreguoti, pavyzdžiui, digoksinas;
- vaistai, vartojami hepatito C viruso infekcijai gydyti, pavyzdžiui, glekapreviras / pibrentasviras;
- vaistai, vartojami cholesterolio koncentracijai kraujyje sumažinti, pavyzdžiui, atorvastatinas, fluvastatinas, pravastatinas ir rozuvastatinas;
- vaistai, vartojami imuninei sistemai slopinti, pavyzdžiui, ciklosporinas, takrolimuzas ir everolimuzas;
- vaistai, vartojami stipriam skausmui malšinti, pavyzdžiui, morfinas, fentanilis, metadonas, buprenorfinas, norbuprenorfinas, kiti į morfiną panašūs vaistai ir piroksikamas;
- vaistai, vartojami kaip raminamieji, hipnoziniai ir migdomieji preparatai, pavyzdžiui, alprazolamas, buspironas ir zolpidemas;
- steroidai, įskaitant kortikosteroidus, vartojami uždegimui gydyti, pavyzdžiui, betametazonas, budezonidas, ciklezonidas, deksametazonas, flutikazonas, prednizolonas, metilprednizolonas, mometazonas, prednizonas ir triamcinolonas;
- vaistai, vartojami astmai ir kitiems su plaučiais susijusiems sutrikimams, kaip kad lėtinė obstrukcinė plaučių liga [LOPL], gydyti, pavyzdžiui, salmeterolis ir teofilinas;
- vaistai, vartojami depresijai gydyti, pavyzdžiui, amitriptilinas, fluoksetinas, imipraminas, nortriptilinas, paroksetinas, sertralinas ir dezipraminas;
- vaistai, vartojami erekcijos disfunkcijai (dar vadinamai impotencija) gydyti, pavyzdžiui, sildenafilis ir tadalafilis;
- vaistai, vartojami skydliaukės pakeičiamajai terapijai, pavyzdžiui, levotiroksinas;
- bet kuris iš šių kitų vaistų:
 - per burną arba su pleistru vartojami kontraceptikai, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, skirto nėštumui išvengti;
 - injekcijos būdu leidžiamas midazolamas (skirtas sedacijai [kai žmogus nemiega, tačiau būna labai atsipalaidavęs, ramus ir apsnūdęs medicininio tyrimo arba procedūros metu] arba neįtraukti sukelti).

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Paxlovid neveikia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Paxlovid sudėtyje yra laktozės

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

Paxlovid sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip vartoti Paxlovid

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

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

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

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

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

Ką daryti pavartojus per didelę Paxlovid dozę?

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

Pamiršus pavartoti Paxlovid

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

Nevartokite dviejų Paxlovid dozių vienu metu.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Paxlovid

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Viduriavimas
- Vėmimas
- Pykinimas
- Pakitęs skonio pojūtis
- Galvos skausmas

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Pilvo skausmas

Retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

- Negalavimas (prasta savijauta)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Paxlovid

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Paxlovid sudėtis

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

Paxlovid išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

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

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

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

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Airija

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,

organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

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



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

Kiti informacijos šaltiniai

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

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