

**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 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 vēlamo terapeitisko efektu.

Paxlovid var lietot kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā. 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.

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

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

Paxlovid lietošanu nevar sākt uzreiz pēc jebkuru no tālāk minēto zāļu lietošanas pārtraukšanas nesen pārtraukta CYP3A induktora aizkavētās ietekmes dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

- Alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptoru antagonisti: alfuzosīns
- Pretsāpju līdzekļi: petidīns, propoksifēns
- Pretstenokardijas līdzekļi: ranolazīns
- Pretvēža līdzekļi: neratinībs, venetoklakss
- Antiaritmiskie līdzekļi: amiodarons, bepridils, dronedarons, enkainīds, flekainīds, propafenons, hinidīns
- Antibiotiskie līdzekļi: fuzidīnskābe, rifampicīns
- Pretkrampju līdzekļi: karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns
- Pretpodagras līdzekļi: kolhicīns
- Antihistamīni: astemizols, terfenadīns
- Antipsihotiskie/neiroleptiskie līdzekļi: lurazidons, pimoziīds, klozapīns, kvetiapīns
- Melnā rudzu grauda atvasinājumi: dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns
- Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi: cisapriīds
- Augu izcelsmes līdzekļi: divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*)
- Seruma lipīdus modificējošie līdzekļi:
  - HMG Co-A reduktāzes inhibitori: lovastatīns, simvastatīns
  - Mikrosomālās triglicerīdu pārnese proteīna (MTTP) inhibitori: lomitatīds
- PDE5 inhibitori: avanafilis, sildenafilis, vardenafilis
- Sedatīvie/miega līdzekļi: klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms, iekšķīgi lietojams midazolāms un triazolāms

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Nopietnu nevēlamo blakusparādību risks saistībā ar mijiedarbību ar 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.

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 nirmatrelvīra/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.

##### 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.

#### 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**

Paxlovid (nirmatrelvīrs/ritonavīrs) ir CYP3A inhibitors un var paaugstināt tādu zāļu koncentrāciju plazmā, kuras galvenokārt metabolizējas ar CYP3A starpniecību. Zāles, kuras aktīvi metabolizē CYP3A un kurām ir izteikts pirmā loka metabolisms, varētu būt visvairāk pakļautas būtiskam iedarbības palielinājumam, lietojot vienlaicīgi ar nirmatrelvīru/ritonavīru. 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 kontrindicēta (skatīt 1. tabulu).

Ritonavīram piemīt augsta afinitāte pret vairākām citohroma P450 (CYP) izoformām, un tas var nomākt oksidēšanos šādā secībā: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavīram piemīt arī augsta afinitāte pret P-glikoproteīnu (P-gp), un tas var inhibēt šo transportvielu. Ritonavīrs var inducēt glikuronidāciju un oksidāciju ar CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19, tādējādi palielinot dažu zāļu biotransformāciju, kuras tiek metabolizētas šajā lokā un var samazināt šo zāļu sistēmisko ietekmi, kas var samazināt vai saīsināt to terapeitisko iedarbību.

Vienlaicīga lietošana ar citiem CYP3A4 substrātiem, kas var izraisīt potenciāli nozīmīgu mijiedarbību (skatīt 1. tabulu), apsverama tikai tad, ja ieguvumi atsver risku.

Nirmatrelvīrs un ritonavīrs ir CYP3A substrāti, tādēļ zāles, kas inducē CYP3A, var samazināt nirmatrelvīra un ritonavīra koncentrāciju plazmā un samazināt Paxlovid terapeitisko iedarbību.

Paxlovid gadījumā jāpiemēro **konservatīvi pasākumi** attiecībā uz zāļu mijiedarbību ar ritonavīru, ko lieto hroniskas HIV infekcijas gadījumā (600 mg divas reizes dienā, kad to sākotnēji lietoja kā pretretrovīrusu līdzekli un 100 mg divas reizes dienā, kā to lieto pašlaik kā farmakokinētikas pastiprinātāju ar pretretrovīrusu līdzekļiem). Turpmāki pētījumi varētu koriģēt ieteikumus attiecībā uz zāļu mijiedarbību Paxlovid 5 dienu terapijas laikā.

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

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

<b>Zāļu grupa</b>	<b>Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C<sub>max</sub> izmaiņas)</b>	<b>Klīniskie komentāri</b>
Alfa <sub>1</sub> -adrenoreceptoru antagonisti	↑Alfuzosīns	Paaugstināta alfuzosīna koncentrācija plazmā var izraisīt smagu hipotensiju, tāpēc tas ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
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%) ↑Norbuprenorfīns (33%, 108%)</p> <p>↑Petidīns ↑Propoksifēns</p> <p>↓Piroksikāms</p> <p>↑Fentanils</p> <p>↓Metadons (36%, 38%)</p> <p>↓Morfīns</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>Paaugstināta norpetidīna un propoksifēna koncentrācija plazmā var izraisīt nopietnu elpošanas nomākumu vai hematoloģiskas novirzes, tāpēc vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Samazināta piroksikāma iedarbība Paxlovid izraisītas CYP2C9 indukcijas dēļ.</p> <p>Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama fentanila koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Fentanilu lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības (tajā skaitā elpošanas nomākumu).</p> <p>Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju, glikuronidācijas 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,</p>



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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C <sub>max</sub> izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	<p>↑Ceritinibs</p> <p>↑Dasatinibs ↑Nilotinibs ↑Vinkristīns ↑Vinblastīns</p> <p>↑Enkorafenibs</p> <p>↑Fostamatinibs</p> <p>↑Ibrutinibs</p> <p>↑Neratinibs</p>	<p>krampji. Tādēļ Paxlovid vienlaicīga lietošana ar apalutamīdu nav rekomendēta.</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 koncentrācija serumā, kas var palielināt toksicitātes risku, tajā skaitā nopietnu nevēlamu blakusparādību, piemēram, QT intervāla pagarināšanās, risku. Ir jāizvairās no enkorafeniba un ritonavīra vienlaicīgas lietošanas. Ja ieguvums atsvēr risku un ritonavīrs ir jālieto, rūpīgi jāuzrauga pacientu drošums.</p> <p>Fostamatiniba vienlaicīga lietošana ar ritonavīru var pastiprināt fostamatiniba 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.</p>



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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C <sub>max</sub> izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	↑Venetoklakss	<p>Neratinība 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>↑Rivaroksabans (153%, 53%)</p> <p>↑Vorapaksars</p> <p>Varfarīns ↑↓S-varfarīns (9%, 9%) ↓↔R-varfarīns (33%)</p>	<p>CYP3A un P-gp inhibīcija izraisa paaugstinātu rivaroksabana līmeni plazmā un farmakodinamiskās iedarbības palielināšanos, kas var izraisīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc ritonavīra lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri saņem rivaroksabanu.</p> <p>Ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ var paaugstināties koncentrācija serumā. Vorapaksara vienlaicīga lietošana ar Paxlovid nav ieteicama (skatīt vorapaksara zāļu aprakstu).</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>
Pretrampju līdzekļi	Karbamazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns ir spēcīgi CYP3A4 induktori, un tas var izraisīt pazeminātu nirmatrelvīra un ritonavīra iedarbību un iespējamu virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Karbamazepīna, fenobarbitāla un fenitoīna vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C <sub>max</sub> izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	<p>↓Divalproekss Lamotrigīns Fenitoīns</p>	<p>Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs, inducē CYP2C9 izraisīto oksidēšanos un glikuronidāciju, tāpēc paredzama pretkrampju līdzekļu koncentrācijas pazemināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles kopā ar ritonavīru, ir ieteicams rūpīgi kontrolēt līmeni serumā vai terapeitisko iedarbību. Fenitoīns var pazemināt ritonavīra līmeni serumā.</p>
Antidepresanti	<p>↑Amitriptilīns Fluoksetīns Imipramīns Nortriptilīns Paroksetīns Sertralīns</p> <p>↑Desipramīns (145%, 22%)</p>	<p>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 (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p> <p>2-hidroksimetabolīta AUC un C<sub>max</sub> samazinājās par attiecīgi 15% un 67%. Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ir ieteicams samazināt desipramīna devu.</p>
Pretpodagras līdzekļi	<p>↑Kolhicīns</p>	<p>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).</p>
Antihistamīni	<p>↑Astemizols ↑Terfenadīns</p> <p>↑Feksofenadīns</p> <p>↑Loratadīns</p>	<p>Paaugstināta astemizola un terfenadīna koncentrācija plazmā. Tādējādi paaugstinās šo līdzekļu izraisītu nopietnu aritmiju risks, un tāpēc vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs, var izmainīt P-gp mediētu feksofenadīna izvadi, kā rezultātā paaugstinās feksofenadīna koncentrācija.</p> <p>Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs, inhibē CYP3A, tāpēc sagaidāma loratadīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Loratadīnu lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības.</p>

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

<b>Zāļu grupa</b>	<b>Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C<sub>max</sub> izmaiņas)</b>	<b>Klīniskie komentāri</b>
Pretinfekcijas līdzekļi	<p>↑Rifabutīns (4 reizes, 2,5 reizes) ↑25-<i>O</i>-dezacetilrifabutīna metabolīts (38 reizes, 16 reizes)</p> <p>↓Vorikonazols (39%, 24%)</p> <p>↑Ketokonazols (3,4 reizes, 55%)</p> <p>↑Itrakonazols<sup>a</sup> ↑Eritromicīns</p> <p>↓Atovakvons</p> <p>↑Bedahilīns</p> <p>Delamanīds</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> <p>Jāizvairās no vorikonazola vienlaicīgas lietošanas ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju, ja vien ieguvuma un riska attiecības novērtējums pacientam neattiecināms vorikonazola lietošanu.</p> <p>Ritonavīrs inhibē CYP3A mediēto ketokonazola metabolismu. Palielinātās kuņģa-zarnu trakta un aknu blakusparādību sastopamības dēļ, lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru ir jāapsver ketokonazola devas samazināšana.</p> <p>Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs, inhibē CYP3A4, tāpēc sagaidāma itrakonazola un eritromicīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Lietojot eritromicīnu vai itrakonazolu vienlaicīgi ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības.</p> <p>Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs, inducē glikuronidāciju, tāpēc sagaidāma atovakvona koncentrācijas pazemināšanās plazmā. Atovakvonu vienlaicīgi lietojot ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt līmeni serumā vai terapeitisko iedarbību.</p> <p>Mijiedarbības pētījumi ar atsevišķi lietotu ritonavīru nav pieejami. Ar bedahilīnu saistītu nevēlamu blakusparādību riska dēļ ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas. Ja ieguvums atsver risku, bedahilīns kopā ar ritonavīru jālieto piesardzīgi. Ieteicams biežāk pārbaudīt elektrokardiogrammas rādītājus un transamināžu līmeni (skatīt bedahilīna zāļu aprakstu).</p> <p>Mijiedarbības pētījumi tikai ar ritonavīru nav pieejami. Zāļu mijiedarbības pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, lietojot delamanīdu 100 mg divas reizes dienā un lopinavīru/ritonavīru 400/100 mg divas</p>

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C <sub>max</sub> izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	<p>↑Klaritromicīns (77%, 31%), ↓14-OH klaritromicīna metabolīts (100%, 99%)</p> <p>Sulfametoksazols/trimetoprimis</p> <p>↑Fuzidīnskābe</p> <p>Rifampicīns</p>	<p>reizes dienā 14 dienas, par 30% palielinājās delamanīda metabolīta DM-6705 iedarbība. Ja delamanīda vienlaicīga lietošana ar ritonavīru tiek uzskatīta par nepieciešamu, ar DM-6705 saistīta QTc intervāla pagarināšanās riska dēļ visā delamanīda terapijas laikā ir ieteicams ļoti bieži kontrolēt EKG (skatīt 4.4. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).</p> <p>Klaritromicīna lielā terapeitiskā loga dēļ pacientiem ar normālu nieru darbību nav nepieciešama devas samazināšana. Par 1 g lielākas klaritromicīna dienas devas nedrīkst lietot vienlaicīgi ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāapsver klaritromicīna devas samazināšana: pacientiem ar kreatinīna klīrensu no 30 līdz 60 ml/min deva jāsamazina par 50%, pacientiem ar kreatinīna klīrensu, kas mazāks par 30 ml/min, deva jāsamazina par 75%.</p> <p>Sulfametoksazola/trimetoprīma devas pielāgošana, lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, nav nepieciešama.</p> <p>Ritonavīra vienlaicīga lietošana, visticamāk, izraisīs gan fuzidīnskābes, gan ritonavīra koncentrācijas paaugstināšanos plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 induktors, un tas var izraisīt pazeminātu nirmatrelovīra/ritonavīra iedarbību un iespējamu virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Rifampicīna vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>
Līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai	<p>↑Efavirens (21%)</p> <p>↑Maraviroks (161%, 28%)</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</p>

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

<b>Zāļu grupa</b>	<b>Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C<sub>max</sub> izmaiņas)</b>	<b>Klīniskie komentāri</b>
	<p>↓Raltegravīrs (16%, 1%)</p> <p>↓Zidovudīns (25%, ND)</p>	<p>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 nebūtu nepieciešama.</p>
Līdzekļi HCV infekcijas ārstēšanai	↑Glekaprevīrs/pibrentasvīrs	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.
Antipsihotiskie līdzekļi	<p>↑Klozapīns</p> <p>↑Pimozīds</p> <p>↑Haloperidols</p> <p>↑Risperidons</p> <p>↑Tioridazīns</p> <p>↑Lurazidons</p> <p>↑Kvetiapīns</p>	<p>Vienlaicīga lietošana ar ritonavīru, visticamāk, izraisīs klozapīna vai pimozīda koncentrācijas paaugstināšanos plazmā, tāpēc ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</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>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>
β2 agonisti (ilgstošas iedarbības)	↑Salmeterols	Ritonavīrs inhibē CYP3A4, kā rezultātā ir sagaidāma izteikta salmeterola koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Tādēļ vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

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

<b>Zāļu grupa</b>	<b>Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C<sub>max</sub> izmaiņas)</b>	<b>Klīniskie komentāri</b>
Kalcija kanālu blokatori	↑Amlodipīns ↑Diltiazems ↑Nifedipīns	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc sagaidāma kalcija kanālu antagonistu koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības.
Endotelīna receptoru antagonisti	↑Bosentāns  ↑Riociguats	Bosentāna vienlaicīga lietošana ar ritonavīru var paaugstināt bosentāna maksimālo līdzsvara koncentrāciju (C <sub>max</sub> ) 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	↑Cisapriīds	Paaugstināta cisapriīda 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 asinszāli ( <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	Lietojot 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 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

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C <sub>max</sub> izmaiņas)	Klīniskie komentāri
		rosuvastatīna iedarbības pastiprināšanos. Šīs 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.
Hormonālās kontracepcijas līdzekļi	↓Etinilestradiols (40%, 32%)	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.
Imūnsupresanti	↑Ciklosporīns ↑Takrolīms ↑Everolīms	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc sagaidāma ciklosporīna, takrolīma vai everolīma koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības.
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).
Fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori	↑Avanafīls (13 reizes, 2,4 reizes)  ↑Sildenafilīls (11 reizes, 4 reizes)	Avanafīla vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).  Vienlaicīgi lietojot sildenafilīlu erektilās disfunkcijas ārstēšanai ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, ir jāievēro piesardzība un sildenafilīla deva nekādā gadījumā nedrīkst pārsniegt 25 mg 48 stundu laikā. Sildenafilīla vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C <sub>max</sub> izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	<p>↑Tadalafils (124%, ↔)</p> <p>↑Vardenafils (49 reizes, 13 reizes)</p>	<p>pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Vienlaicīgi lietojot tadalafilu erektilās disfunkcijas ārstēšanai ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, ir jāievēro piesardzība un tadalafils jālieto mazākās devās, nepārsniedzot 10 mg tadalafila katras 72 stundas un pastiprināti kontrolējot nevēlamu blakusparādību rašanos.</p> <p>Vardenafila vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>
Sedatīvie/miega līdzekļi	<p>↑Klorazepāts ↑Diazepāms ↑Estazolāms ↑Flurazepāms</p> <p>↑Iekšķīgi un parenterāli lietots midazolāms</p> <p>↑Triazolāms (&gt; 20 reizes, 87%)</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 nedrīkst lietot vienlaicīgi ar iekšķīgi lietotu midazolāmu (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 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.</p> <p>Vienlaicīga lietošana ar ritonavīru, visticamāk paaugstinās triazolāma koncentrāciju plazmā, tāpēc ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>



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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C <sub>max</sub> izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	<p>↓Petidīns (62%, 59%) ↑Norpetidīna metabolīts (47%, 87%)</p> <p>↑Alprazolāms (2,5 reizes, ↔)</p> <p>↑Buspirons</p>	<p>Petidīna un ritonavīra lietošana ir kontraindicēta paaugstinātās metabolīta norpetidīna koncentrācijas dēļ, kuram piemīt gan atsāpinoša, gan CNS stimulējoša darbība. Paaugstināta norpetidīna koncentrācija var palielināt ietekmes risku uz CNS (piemēram, krampjus) (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Pēc ritonavīra lietošanas sākšanas 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 vienlaicīgi lietojot ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības.</p>
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	Inhalējams, injicējams vai intranazāli ievadāms flutikazona propionāts Budezonīds Triamcinolons	Pacientiem, kuri saņēma ritonavīru un inhalējamu vai intranazāli ievadāmu flutikazona propionātu, ziņots par sistēmisku kortikosteroīdu iedarbību, tajā skaitā par Kušinga sindromu un virsnieru

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C <sub>max</sub> izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	<p>↑Deksametazons</p> <p>↑Prednizolons (28%, 9%)</p>	<p>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 glikokortikoīdiem nav ieteicama, ja vien iespējamais ārstēšanas ieguvums neatsver sistēmiskās kortikosteroīdu iedarbības risku. Jāapsver glikokortikoīdu devas samazināšana, rūpīgi kontrolējot, vai neparādās lokāla un sistēmiska iedarbība, vai jāsāk 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).

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

Citu zāļu ietekme uz nirmatrelvīru

Vairāku iekšķīgi lietojamu 200 mg itrakonazola devu vienlaicīga lietošana paaugstināja nirmatrelvīra AUC<sub>tau</sub> un C<sub>max</sub>. Nirmatrelvīra AUC<sub>tau</sub> un C<sub>max</sub> pielāgoto ģeometrisku vidējo rādītāju attiecības (90% TI) bija attiecīgi 138,82% (129,25%; 149,11%) un 118,57% (112,50%; 124,97%), ja

nirmatrelvīrs/ritonavīrs tika vienlaicīgi lietots ar vairākām perorālām itrakonazola devām, salīdzinot ar nirmatrelvīra/ritonavīra lietošanu atsevišķi.

Vairāku iekšķīgi lietojamu 300 mg karbamazepīna devu vienlaicīga lietošana samazināja nirmatrelvīra  $AUC_{inf}$  un  $C_{max}$ . Nirmatrelvīra  $AUC_{inf}$  un  $C_{max}$  pielāgoto ģeometrisku vidējo rādītāju attiecības (90% TI) bija attiecīgi 44,50% (90% TI: 33,77%; 58,65%) un 56,82% (90% TI: 47,04%; 68,62%), ja nirmatrelvīrs/ritonavīrs 300 mg/100 mg tika vienlaicīgi lietots ar vairākām perorālām karbamazepīna devām, salīdzinot ar nirmatrelvīra/ritonavīra lietošanu atsevišķi.

#### **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 nav pieejami.

Pamatojoties uz žurkām un trušiem veiktajiem embrija/augļa attīstības toksicitātes pētījumiem, netika konstatēta nirmatrelvīra ietekme uz augļa morfoloģiju vai embriofetālo dzīvotspēju nevienā no pārbaudītajām devām, lai gan trušiem novēroja zemāku augļa ķermeņa masu (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, jāpārbauda 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) ik pēc 12 stundām 5 dienas un nākamās 34 dienas pēc pēdējās devas saņemšanas, bija garšas sajūtas traucējumi (5,6%), caureja (3,1%), galvassāpes (1,4%) un vemšana (1,1%).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas 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 zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

##### **2. tabula. Paxlovid nevēlamās blakusparādības**

<b>Orgānu sistēmu klase</b>	<b>Sastopamības biežuma kategorija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Izmainīta garšas sajūta, galvassāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži Retāk	Caureja, vemšana, slikta dūša* Sāpes vēderā*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reti	Savārgums*

\* Pēc reģistrācijas periodā novērotās zāļu nevēlamās blakusparādības

##### 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 dNHBE šūnās, primārajā cilvēka plaušu alveolu epitēlija šūnu līnijā (EC<sub>50</sub> vērtība 61,8 nM un EC<sub>90</sub> vērtība 181 nM), 3 dienas pēc zāļu iedarbības. Nirmatrelvīrs parādīja šūnu kultūras pretvīrusu aktivitāti (ar EC<sub>50</sub> vērtībām zemā nanomolārā diapazonā ≤ 3 reizes, salīdzinot ar USA-WA1/2020) pret SARS-CoV-2 izolātiem, kas pieder pie alfa (B.1.1.7), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), lambda (C.37), mī (B.1.621) un omikrona (B.1.1.529) variantiem. Bēta (B.1.351) variants bija vismazāk uzņēmīgais testētais variants ar aptuveni 3,3 reizes mazāku jutību pret USA-WA1/2020 izolātu.

### *Rezistence*

Patlaban nav pieejama informācija par vīrusu rezistenci pret nirmatrelvīru ar SARS-CoV-2. Pētījumi, lai novērtētu rezistences atlasī pret nirmatrelvīru ar SARS-CoV-2 šūnu kultūrā, un klīniskie pētījumi nav pabeigti. Ir pieejams tikai *in vitro* rezistences atlasī pētījums ar peļu hepatīta vīrusa (MHV)-Mpro proteāzi. Tas parādīja 4,4 līdz 5 reizes mazāku nirmatrelvīra jutību pret mutējušiem vīrusiem ar 5 mutācijām (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) MHV-Mpro pēc 10 pasāžām šūnu kultūrā. Šīs atrades nozīme attiecībā uz SARS-CoV-2 nav zināma.

### Klīniskā efektivitāte

Dati par Paxlovid efektivitāti ir iegūti starpanalīzē un apstiprinošajā 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), 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 300 mg/ritonavīrs 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) pacientu analīzes kopā [visi ārstētie pētījuma dalībnieki ar simptomu parādīšanos pirms ≤ 3 dienām, kuri sākotnēji nesaņēma un kuriem nebija paredzēta monoklonālo antivielu (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 2246 cilvēki tika randomizēti Paxlovid vai placebo lietošanai. Sākotnējā stāvokļa novērtējumā dalībnieku vidējais vecums bija 46 gadi; 13% dalībnieku bija vecumā virs 65 gadiem (3% bija vecumā virs 75 gadiem); 51% bija vīrieši; 72% piederēja pie baltās rases, 5% bija melnādainie, 14% bija aziātu izcelsmes; 45% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; 66% dalībnieku simptomi parādījās ≤ 3 dienas pirms pētījuma zāļu lietošanas; 81% KMI bija > 25 kg/m<sup>2</sup> (37% KMI bija > 30 kg/m<sup>2</sup>); 12% bija cukura diabēts; mazāk kā 1% pētījuma populācijas bija imūndeficīts, 47% dalībnieku sākotnējā stāvoklī bija negatīvs seroloģiskā testa rezultāts, bet 51% dalībnieku bija pozitīvs seroloģiskā testa rezultāts. Vidējā (SN) vīrusa slodze sākotnējā stāvoklī bija 4,63 log<sub>10</sub> kopijas/ml (2,87); 26% dalībnieku vīrusa slodze sākotnējā stāvoklī bija > 10<sup>7</sup> (kopijas/ml); 6,2% 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 (98%), pārsvarā 21J radniecīgu vīrusu grupa (pamatojoties uz starpposma analīzi).

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

Primārās efektivitātes noteikšana balstīta uz plānotu starpposma analīzi 774 pētījuma dalībniekiem mITT populācijā. Aprēķinātais riska samazinājums bija -6,3% ar nepielāgotu 95% TI (-9,0%; -3,6%) un 95% TI (-10,61%; -2,02%) ar pielāgotu daudzveidībai. Divpusējā p-vērtība bija < 0,0001 ar divpusējo nozīmīguma līmeni 0,002.

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

**3. tabula. Efektivitātes rezultāti nehospitalizētiem pieaugušajiem ar COVID-19, kuri devu saņēma 5 dienu laikā pēc simptomu parādīšanās un kuri sākotnēji nesaņēma monoklonālo antivielu terapiju COVID-19 ārstēšanai (mITT1 analīzes kopa)**

	<b>Paxlovid (N=1039)</b>	<b>Placebo (N=1046)</b>
Ar COVID-19 saistīta hospitalizācija vai nāve jebkura iemesla dēļ līdz 28. dienai		
n (%)	8 (0,8%)	66 (6,3%)
Samazinājums salīdzinājumā ar placebo <sup>a</sup> [95% TI], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Nāve jebkura iemesla dēļ līdz 28. dienai, %	0	12 (1,1%)

Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls.

- 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.

Paredzamais riska samazinājums bija -5,8% ar 95% TI (-7,8%; -3,8%) dalībniekiem, kuri devu saņēma 3 dienu laikā pēc simptomu parādīšanās, un -5,2% ar 95% TI (-7,9%; -2,5%) 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 1379 pētījuma dalībnieki. Notikumu attiecība bija 5/697 (0,72%) Paxlovid grupā un 44/682 (6,45) placebo grupā.

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

	<b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b>	<b>Placebo</b>
Pacientu skaits	N=1039	N=1046
Negatīvs seroloģiskais statuss	n=487	n=505
Hospitalizēti vai miruši pacienti <sup>a</sup> (%)	7 (1,4%)	58 (11,5%)
Aprēķinātā proporcija 28 dienu periodā [95% TI], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Samazinājums salīdzinājumā ar placebo [95% TI]	-10,25 (-13,28; -7,21)	
p-vērtība	p < 0,0001	
Pozitīvs seroloģiskais statuss	n=540	n=528
Hospitalizēti vai miruši pacienti <sup>a</sup> (%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)
Aprēķinātā proporcija 28 dienu periodā [95% TI], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Samazinājums salīdzinājumā ar placebo [95% TI]	-1,34 (-2,45; -0,23)	
p-vērtība	p=0,0180	

Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; mITT= modificētā ārstēšanai paredzētā populācija (*modified intent-to-treat*). 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 abās terapijas grupās 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.

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

### Pediātriskā populācija

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

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Nirmatrelvīra/ritonavīra farmakokinētika ir pētīta veseliem brīvprātīgajiem.

Ritonavīru lieto kopā ar nirmatrelvīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju, nodrošinot augstāku nirmatrelvīra sistēmisko koncentrāciju.

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 sistēmiskajai iedarbībai 10. dienā.

## Uzsūkšanās

Pēc vienas nirmatrelvīra/ritonavīra 300 mg/100 mg devas iekšķīgas lietošanas nirmatrelvīra ģeometriskā vidējā  $C_{\max}$  un  $AUC_{\text{inf}}$  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  $AUC_{\text{inf}}$  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*

Nirmatrelvīra suspensijas un ritonavīra tablešu lietošana kopā ar ēdienu ar augstu tauku saturu mēreni palielināja nirmatrelvīra iedarbību (vidējā  $C_{\max}$  palielinājās par aptuveni 15% un vidējais  $AUC_{\text{last}}$  palielinājās par 1,6%), 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 CYP3A4 starpniecību. *In vitro* nav konstatēta nirmatrelvīra spēja atgriezeniski inhibēt CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 vai CYP1A2 klīniski nozīmīgā koncentrācijā. Nirmatrelvīrs nav citu CYP enzīmu induktors vai substrāts, izņemot CYP3A, kura inhibitors ir nirmatrelvīrs/ritonavīrs. 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 citohroma P450 3A (CYP3A) ir galvenā ritonavīra metabolismā iesaistītā izoforma, tomēr arī CYP2D6 piedalās oksidēšanās metabolīta M-2 veidošanā.

Ir pierādīts, ka ritonavīra lietošana mazās devās izteikti ietekmē citu proteāzes inhibitoru (un citu CYP3A4 metabolizēto vielu) farmakokinētiku, un citu proteāzes inhibitoru lietošana savukārt var ietekmēt ritonavīra farmakokinētiku.

## 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

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 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, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 un OCT2, ir zema. Pastāv iespējamība, ka nirmatrelvīrs var inhibēt MDR1, MATE1, OCT1 un OATP1B1 klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

### **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 grūsnēm 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, tīklene, 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 tīklenes pigmentepitēlija hiperplāzija un tīklenes

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 proteinūriju, 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 tumorogēneses 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 māītei toksisku devu. Attīstības toksicitāte pētījumos ar trušiem (embrioletalitāte, samazināts metiena lielums un samazināts augļa ķermeņa svars) radās, lietojot māītei toksisku devu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Nirmatrelvīra apvalkotās tabletes

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze  
Laktozes monohidrāts  
Nātrija kroskarmeloze  
Koloīdālais 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  
Koloīdālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)  
Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts  
Nātrija stearilfumarāts

Tabletes apvalks:

Hipromeloze (E464)  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols (E1521)  
Hidroksipropilceluloze (E463)  
Talks (E553b)  
Koloīdālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)  
Polisorbāts 80 (E433)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

18 mēneši.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Neatdzesēt un nesasaldēt.

## **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

## **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. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Vācija

Pfizer Italia S.r.L.  
Località 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.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. panta 4. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
Lai uzlabotu kontroles stratēģijas aprakstu un lai apstiprinātu nemainīgu piemaisījumu profilu, jāpievieno papildu informācija aktīvās vielas nirmatrelvīra komerciālai piegādei izstrādātajā ražošanas procesā.	2022. gada 30. jūnijs
Lai nodrošinātu visaptverošu piemaisījumu kontroli visa produkta dzīves ciklā, ir pilnībā jāizstrādā aktīvās vielas nirmatrelvīra kontroles stratēģija piemaisījumiem, tajā skaitā hirāliem piemaisījumiem, un aktīvajai vielai.	2022. gada 30. jūnijs
Lai nodrošinātu visaptverošu piemaisījumu kontroli visa produkta dzīves ciklā, ir jāiesniedz pilnīgi validācijas dati <i>AEŠH</i> metodei kvantitatīvā satura un piemaisījumu noteikšanai, kā arī atlikušā šķīdinātāja noteikšanas metodei, ko izmanto aktīvās vielas nirmatrelvīra kontrolei.	2022. gada 30. jūnijs

### **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**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Neatdzesēt un nesasaldēt.

**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 nirmatrelvirum + ritonavirum

▼ 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 nirmatrelviru un ritonavīru divās dažādās tabletēs. Paxlovid ir pretvīrusu zāles, kuras lieto pieaugušo ārstēšanai, kuriem nav nepieciešams papildu skābeklis un kuriem ir paaugstināts smagas COVID-19 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 nejutaties labāk, konsultējieties ar ārstu.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Paxlovid lietošanas**

#### **Nelietojiet Paxlovid šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret nirmatrelviru, 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);
  - petidīns, propoksifēns (lieto sāpju mazināšanai);
  - ranolazīns (lieto, lai ārstētu hroniskas sāpes krūškurvī (stenokardiju));
  - neratinibs, venetoklakss (lieto vēža ārstēšanai);
  - amiodarons, bepridils, dronedarons, enkainīds, flekainīds, propafenons, hinidīns (lieto, lai ārstētu sirds slimības un koriģētu neregulāru sirdsdarbību);
  - fuzidīnskābe, rifampicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
  - karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns (lieto krampju novēršanai un kontrolei);
  - kolhicīns (lieto podagras ārstēšanai);
  - astemizols, terfenadīns (lieto alerģiju ārstēšanai);

- lurazidons (lieto šizofrēnijas ārstēšanai);
- pimozīds, klozapīns, kvetiapīns (lieto šizofrēnijas, bipolāro traucējumu, smagas depresijas un patoloģisku domu vai sajūtu 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);
- lovastatīns, simvastatīns, lomitapīds (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- avanafīls, vardenafīls (lieto erektilās disfunkcijas (saukta arī par impotenci) ārstēšanai);
- sildenafilīls, ko lieto plaušu artēriju hipertensijas (augsts asinsspiediens plaušu artērijā) ārstēšanai;
- klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms, triazolāms, iekšķīgi lietojams midazolāms (lieto trauksmes un/vai miega traucējumu atvieglošanai).

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### **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.

### **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 vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot:

- zāles vēža ārstēšanai, piemēram, afatinībs, abemaciklībs, apalutamīds, ceritinībs, dasatinībs, enkorafenībs, fostamatinībs, ibrutinībs, nilotinībs, vinblastīns un vinkristīns;
- zāles asins šķīdināšanai (antikoagulanti), piemēram, varfarīns, rivaroksabans, vorapaksars;
- zāles krampju ārstēšanai, piemēram, divalprokss, lamotrigīns;
- zāles smēķēšanas atmešanai, piemēram, bupropions;
- zāles alerģiju ārstēšanai, piemēram, feksofenadīns un loratadīns;
- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (pretsēnīšu līdzekļi), piemēram, itraconazols un vorikonazols;
- zāles Kušinga sindroma– organisms ražo pārāk daudz kortizola, ārstēšanai, piemēram, ketokonazola tabletes;
- zāles HIV infekcijas ārstēšanai, piemēram, efavirens, maraviroks, raltegravīrs un zidovudīns;
- zāles infekciju ārstēšanai (piemēram, antibiotikas un pretmikobaktēriju līdzekļi), piemēram, atovakvons, fuzidīnskābe, klaritromicīns, eritromicīns, bedahilīns, rifabutinīns, delamanīds un sulfametoksazols/trimetoprimis;
- 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 un nifedipīns;
- zāles sirds slimību ārstēšanai un neregulāras sirdsdarbības korekcijai, piemēram, digoksīns;

- zāles C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai, piemēram, glekaprevīrs/pibrentasvīrs;
- zāles holesterīna līmeņa samazināšanai asinīs, piemēram, atorvastatīns, fluvastatīns, pravastatīns un rosuvastatīns;
- zāles imūnsistēmas nomākšanai, piemēram, ciklosporīns, takrolīms un everolīms;
- zāles smagu sāpju ārstēšanai, piemēram, morfijs, fentanils, metadons, buprenorfiņš, norbuprenorfiņš, citas morfiņam līdzīgas zāles, un piroksikāms;
- zāles, ko lieto kā sedatīvus un miega līdzekļus, piemēram, alprazolāms, buspīrons un zolpidēms;
- steroīdi, tostarp kortikosteroīdi, iekaisuma ārstēšanai, piemēram, betametazons, budezonīds, ciklezonīds, deksametazons, flutikazons, prednizolons, metilprednizolons, mometazons, prednizons 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, sertralīns un desipramīns;
- zāles, kuras lieto erektilās disfunkcijas (saukta arī par impotenci) ārstēšanai, piemēram, sildenafilis un tadalafils;
- zāles, kuras lieto kā aizstājterapiju vairogdziedzera hormoniem, piemēram, levotiroksīns;
- 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. **Saglabāiet lietoto zāļu sarakstu, lai varētu to parādīt ārstam un farmaceitam.** Nesāciet lietot jaunas zāles, nepastāstot par to savam ārstam. Ārsts 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
- Galvassāpes
- 

**Retāk:** var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Sāpes vēderā

**Reti:** var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- Slikta vispārējā pašsajūta

#### **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.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Neatdzesēt un nesasaldēt.

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 hidroģēnfosfāts, 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  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
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 pārstāvniecību:

**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

**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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmaceutске 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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

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.