

▼ 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 ($\text{aGF}\bar{\text{A}} \geq 60$ līdz < 90 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{aGF}\bar{\text{A}} \geq 30$ 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 [$\text{aGF}\bar{\text{A}} < 30$ ml/min, ieskaitot hemodialīzes pacientus ar nieru slimību terminālā stadijā (ESRD - *End Stage Renal Disease*)] (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Īpaša uzmanība pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem

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

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

Aknu darbības traucējumi

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

Vienlaicīga terapija ar ritonavīru vai kobicistatu saturošu terapiju

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

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

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

4.3. Kontrindikācijas

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nopietnu nevēlamo blakusparādību risks saistībā ar mijiedarbību ar citām zālēm

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

Paxlovid ietekme uz citām zālēm

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

Paxlovid vienlaicīga lietošana ar kalcineirīna inhibitoriem un mTOR inhibitoriem

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

Citu zāļu ietekme uz Paxlovid

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

Šī mijiedarbība var izraisīt:

- klīniski nozīmīgas nevēlamās blakusparādības ar nopietniem, dzīvībai bīstamiem vai letāliem notikumiem 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.

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

Smagi nieru darbības traucējumi

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

Smagi aknu darbības traucējumi

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

Hepatotoksicitāte

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

Asinsspiediena paaugstināšanās

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

Rezistences pret HIV-1 infekciju attīstīšanās risks

Tā kā nirmatrelvīru lieto vienlaicīgi ar ritonavīru, pastāv risks, ka pacientiem ar nekontrolētu vai nediagnosticētu 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 “nātrija nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz Paxlovid

Nirmatrelvīrs un ritonavīrs ir CYP3A substrāti.

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

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

Paxlovid ietekme uz citām zālēm

Zāles, kas ir CYP3A4 substrāti

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

Zāles, kas ir CYP2D6 substrāti

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

Zāles, kas ir p-glikoproteīna substrāti

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

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

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

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

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

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
Alfa ₁ - adrenoreceptoru antagonisti	↑ Alfuzosīns ↑ Tamsulosīns	Paaugstināta alfuzosīna koncentrācija plazmā var izraisīt smagu hipotensiju, tāpēc tas ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tamsulosīnu plaši metabolizē galvenokārt CYP3A4 un CYP2D6, un šos abus enzīmus inhibē ritonavīrs. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar Paxlovid.
Amfetamīna atvasinājumi	↑ Amfetamīns	Ritonavīrs, kuru lieto lielās devās 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	↑ Buprenorfīns (57%, 77%) ↑ Fentanils ↑ Oksikodons ↓ Metadons (36%, 38%) ↓ Morfīns	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. Ritonavīrs inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama šo narkotisko pretsāpju līdzekļu koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Ja nepieciešams šīs zāles lietot kopā ar Paxlovid, jāapsver iespēja samazināt narkotisko pretsāpju līdzekļu devu un rūpīgi jāuzrauga terapeitiskā iedarbība un nevēlamās blakusparādības (tajā skaitā elpošanas nomākums). Plašāku informāciju skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā. Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju, glikuronizācijas indukcijas dēļ var būt nepieciešama lielāka metadona deva. Jāapsver devas pielāgošana, ņemot vērā pacienta klīnisko atbildes reakciju uz metadona terapiju. Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju,

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

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

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

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

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
		ritonavīrs ir jālieto, rūpīgi jāuzrauga pacientu drošums.
	Enzalutamīds	Enzalutamīds ir spēcīgs CYP3A4 induktors, un tas var samazināt Paxlovid iedarbību, kā arī izraisīt virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu un rezistenci. Paxlovid vienlaicīga lietošana ar enzalutamīdu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↑Fostamatinibs	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.
	↑Ibrutinibs	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 atsver risku un ritonavīrs ir jālieto, jāsamazina ibrutiniba deva līdz 140 mg un pacients rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes.
	↑Neratinibs	Ritonavīra izraisītas CYP3A4 inhibīcijas dēļ var paaugstināties koncentrācija serumā. Neratiniba vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta iespējamu nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju dēļ, ieskaitot hepatotoksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↑Venetoklakss	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). Pacienti, kuri pabeiguši devas palielināšanas fāzi un lieto venetoklaksu stabilā dienas devā, samaziniet venetoklaksa devu līdz 100 mg vai mazākai (vai par vismaz 75%, ja deva jau ir

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
		pielāgota citu iemeslu dēļ), ja tiek lietots kopā ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem.
Antikoagulanti	↑Apiksabāns ↑Dabigatrāns (94%, 133%)* ↑Rivaroksabāns (153%, 53%) Varfarīns ↑↓S-varfarīns (9%, 9%) ↓↔R-varfarīns (33%)	Kombinēta P-gp un spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošana paaugstina apiksabāna koncentrāciju asinīs un asiņošanas risku. Devu lietošanas norādījumi apiksabāna un Paxlovid vienlaicīgai lietošanai ir atkarīgi no apiksabāna devas. Lietojot apiksabānu devās 5 mg vai 10 mg divas reizes dienā, samaziniet apiksabāna devu par 50%. Pacientiem, kuri jau lieto apiksabānu 2,5 mg divas reizes dienā, jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar Paxlovid. Paredzams, ka vienlaicīga Paxlovid lietošana palielinās dabigatrāna koncentrāciju, kā rezultātā palielināsies asiņošanas risks. Samaziniet dabigatrāna devu vai izvairieties no vienlaicīgas lietošanas. CYP3A un P-gp inhibīcija izraisa paaugstinātu rivaroksabāna līmeni plazmā un farmakodinamiskās iedarbības palielināšanos, kas var izraisīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc Paxlovid lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu. 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.
Pretkrampju līdzekļi	Karbamazepīns* Fenobarbitāls Fenitoīns Primidons ↑Klonazepāms	Karbamazepīns samazina nirmatrelvīra AUC un C_{max} attiecīgi par 55% un 43%. Fenobarbitāls, fenitoīns un primidons ir spēcīgi CYP3A4 induktori, un tas var izraisīt pazeminātu nirmatrelvīra un ritonavīra iedarbību un iespējamu virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Karbamazepīna, fenobarbitāla, fenitoīna un primidona vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Var būt nepieciešams samazināt klonazepāma devu, ja to lieto vienlaicīgi ar

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	↓Divalproekss Lamotrigīns	Paxlovid, kā arī ieteicams veikt klīnisku uzraudzību. 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.
Antikortikosteroīdi	↑Ketokonazols (3,4 reizes, 55%)	Ritonavīrs inhibē CYP3A mediēto ketokonazola metabolismu. Tā kā ir palielināts kuņģa-zarnu trakta un aknu nevēlamo blakusparādību biežums, jāapsver ketokonazola devas samazināšana, ja to lieto vienlaicīgi ar ritonavīru.
Antidepresanti	↑Amitriptilīns Fluoksetīns Imipramīns Nortriptilīns Paroksetīns Sertralīns	Ritonavīrs, kuru lieto lielās devās kā pretretrovīrusu līdzekli, visticamāk inhibēs CYP2D6, tāpēc sagaidāma imipramīna, amitriptilīna, nortriptilīna, fluoksetīna, paroksetīna un sertralīna koncentrācijas paaugstināšanās. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar ritonavīra pretretrovīrusu devām, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības.
Pretpodagras līdzekļi	↑Kolhicīns	Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ir sagaidāma kolhicīna koncentrācijas paaugstināšanās. Pacientiem, kuri ārstēti ar kolhicīnu un ritonavīru (CYP3A4 un P-gp inhibīcija), ziņots par zāļu mijiedarbību ar dzīvībai bīstamām un letālām sekām. Kolhicīna vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Līdzekļi HCV infekcijas ārstēšanai	↑Glekaprevīrs/pibrentasvīrs ↑Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs	Tā kā ritonavīrs inhibē P-gp, BCRP un OATP1B, koncentrācija serumā var būt paaugstināta. Glekaprevīra/pibrentasvīra vienlaicīga lietošana ar Paxlovid nav ieteicama palielināta ALAT līmeņa paaugstināšanās riska dēļ, kas saistīts ar pastiprinātu glekaprevīra iedarbību. Tā kā ritonavīrs inhibē OATP1B, koncentrācija serumā var būt paaugstināta. Sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra vienlaicīga lietošana ar Paxlovid nav ieteicama. Plašāku informāciju skatīt sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra zāļu aprakstā.

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
Antihistamīni	↑Feksofenadīns ↑Loratadīns ↑Terfenadīns	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs, var izmainīt P-gp mediētu feksofenadīna izvadi, kā rezultātā paaugstinās feksofenadīna koncentrācija. Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs, inhibē CYP3A, tāpēc sagaidāma loratadīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Loratadīnu lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi uzraudzīt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. Paaugstināta terfenadīna koncentrācija plazmā. Tādējādi paaugstinās šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risks, un tāpēc vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai	↑Biktegravīrs/ ↔Emtricitabīns/ ↑Tenofovīrs ↑Efavirens (21%) ↑Maraviroks (161%, 28%) ↓Raltegravīrs (16%, 1%) ↓Zidovudīns (25%, nav noteikts)	Inhibējot CYP3A, ritonavīrs var ievērojami paaugstināt biktegravīra koncentrāciju plazmā. Inhibējot P-gp, sagaidāms, ka ritonavīrs palielinās tenofovīra alafenamīda uzsūkšanos un tādējādi paaugstinās tenofovīra sistēmisko koncentrāciju. Efavirensu lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, biežāk novērotas nevēlamas blakusparādības (piemēram, reibonis, slikta dūša, parestēzija) un laboratorijas testu rādītāju novirzes (paaugstināts aknu enzīmu līmenis). Plašāku informāciju skatīt efavirensa zāļu aprakstā. Ritonavīrs CYP3A inhibīcijas rezultātā paaugstina maraviroka līmeni serumā. Maraviroku var lietot kopā ar ritonavīru, lai pastiprinātu maraviroka iedarbību. Sīkāku informāciju skatīt maraviroka zāļu aprakstā. Ritonavīru lietojot vienlaicīgi ar raltegravīru, nedaudz pazeminās raltegravīra līmenis. Ritonavīrs var ierosināt zidovudīna glikuronidāciju, kā rezultātā nedaudz pazeminās zidovudīna līmenis. Devas maiņa nav nepieciešama.
Pretinfekcijas līdzekļi	↓Atovakvons	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs, inducē glikuronizāciju, tāpēc sagaidāma atovakvona koncentrācijas

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C _{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	↑Bedahilīns ↑Klaritromicīns (77%, 31%), ↓14-OH klaritromicīna metabolīts (100%, 99%) Delamanīds ↑Eritromicīns ↑Itrakonazols*	samazināšanās plazmā. Lietojot atovakvonu vienlaicīgi ar ritonavīru, ir ieteicams rūpīgi uzraudzīt līmeni serumā vai terapeitisko iedarbību. Nav pieejams neviens mijiedarbības pētījums tikai ar ritonavīru. Ņemot vērā ar bedahilīnu saistīto nevēlamo notikumu risku, no vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās. Ja ieguvums atsver risku, lietojot bedahilīnu vienlaicīgi ar ritonavīru, jāievēro piesardzība. Ieteicama biežāka elektrokardiogrammas uzraudzība un transamināžu līmeņa uzraudzība (skatīt bedahilīna zāļu aprakstu). Klaritromicīna plašā terapeitiskā diapazona dēļ pacientiem ar normālu nieru darbību nav nepieciešama devas samazināšana. Klaritromicīna devas, kas lielākas par 1 g dienā, nedrīkst lietot vienlaicīgi ar ritonavīru, kas tiek lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāapsver klaritromicīna devas samazināšana: pacientiem ar kreatinīna klīrensu no 30 līdz 60 ml/min deva jāsamazina par 50% (skatīt 4.2. apakšpunktu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem). Nav pieejams neviens mijiedarbības pētījums tikai ar ritonavīru. Zāļu mijiedarbības pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem, lietojot 100 mg delamanīda divas reizes dienā un 400/100 mg lopinavīra/ritonavīra divas reizes dienā 14 dienas, delamanīda metabolīta DM-6705 iedarbība palielinājās par 30%. Sakarā ar QTc pagarināšanās risku, kas saistīts ar DM-6705, ja tiek uzskatīts, ka delamanīda vienlaicīga lietošana ar ritonavīru ir nepieciešama, ieteicama ļoti bieža EKG uzraudzība visā Paxlovid terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu). Itrakonazols palielina nirmatrelvīra AUC un C_{max} attiecīgi par 39% un 19%. Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs, inhibē CYP3A4, tāpēc sagaidāma itrakonazola un eritromicīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Ja eritromicīnu vai itrakonazolu lieto vienlaicīgi ar ritonavīru,

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	↑Fuzidīnskābe (ievadīta sistēmiski) ↑Rifabutīns (4 reizes, 2,5 reizes) ↑25-O-dezacetilrifabutīna metabolīts (38 reizes, 16 reizes) Rifampicīns Rifapentīns Sulfametoksazols/trimetoprimis ↓Vorikonazols (39%, 24%)	ieteicams rūpīgi uzraudzīt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. Ņemot vērā to, ka pastāv fuzidīnskābes (ievadīta sistēmiski) iedarbības nozīmīgas palielināšanās risks un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas, ja vien nav saņemta multidisciplināra konsultācija, lai to droši varētu pārvaldīt. Sagaidāma rifabutīna iedarbības palielināšanās, jo ritonavīrs inhibē CYP3A4. Ieteicams saņemt multidisciplināru konsultāciju, lai varētu droši pārvaldīt zāļu vienlaicīgu lietošanu un pēc nepieciešamības samazināt rifabutīna devu. Rifampicīns un rifapentīns ir spēcīgi CYP3A4 induktori, un tas var izraisīt pazeminātu nirmatrelovīra/ritonavīra iedarbību, iespējamu virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu un rezistences attīstību. Rifampicīna vai rifapentīna vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīgas ritonavīra terapijas laikā sulfametoksazola/trimetoprima devas maiņa nav nepieciešama. Jāizvairās no vorikonazola vienlaicīgas lietošanas ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju, ja vien ieguvuma un riska attiecības novērtējums pacientam neattiecināms vorikonazola lietošanu.
Antipsihotiskie līdzekļi	↑Klozapīns ↑Haloperidols ↑Risperidons ↑Tioridazīns	Ņemot vērā to, ka pastāv klozapīna iedarbības palielināšanās risks un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas, ja vien nav saņemta multidisciplināra konsultācija, lai to droši varētu pārvaldīt. 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.

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	↑Lurazidons ↑Pimozīds ↑Kvetiapīns	Tā kā ritonavīrs inhibē CYP3A, ir sagaidāma lurazidona koncentrācijas paaugstināšanās. Vienlaicīga lietošana ar lurazidonu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga lietošana ar ritonavīru, visticamāk, izraisīs pimozīda koncentrācijas paaugstināšanos plazmā, tāpēc ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). 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).
Labdabīgas prostatas hiperplāzijas līdzekļi	↑Silodozīns	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta iespējamās posturālās hipotensijas dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
β2 agonisti (ilgstošas iedarbības)	↑Salmeterols	Ritonavīrs inhibē CYP3A4, kā rezultātā ir sagaidāma izteikta salmeterola koncentrācijas paaugstināšanās plazmā, un tas savukārt paaugstina ar salmeterolu saistīto kardiovaskulāro blakusparādību, tostarp QT intervāla pagarināšanās, sirdsklauvju un sinusa tahikardijas, risku. Tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar Paxlovid.
Kalcija kanālu blokatori	↑Amlodipīns ↑Diltiazems ↑Felodipīns ↑Nikardipīns ↑Nifedipīns ↑Verapamils ↑Lerkanidipīns	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc sagaidāma kalcija kanālu antagonistu koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Lietojot amlodipīnu, diltiazemu, felodipīnu, nikardipīnu, nifedipīnu un verapamilu vienlaicīgi ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. Ņemot vērā to, ka pastāv lerkanidipīna iedarbības palielināšanās risks un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas, ja vien nav saņemta multidisciplināra konsultācija, lai to droši varētu pārvaldīt.
Sirds un asinsvadu līdzekļi	↑Aliskirēns	Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar Paxlovid.

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	↑Cilostazols Klopidogrels ↑Eplerenons ↑Ivabradīns ↑Tikagrelors	Ieteicama cilostazola devas pielāgošana. Plašāku informāciju skatīt cilostazola zāļu aprakstā. Vienlaicīga lietošana ar klopidogrelu var pazemināt klopidogrela aktīvā metabolīta līmeni. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar Paxlovid. Vienlaicīga lietošana ar eplerenonu ir kontrindicēta iespējamās hiperkaliēmijas dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga lietošana ar ivabradīnu ir kontrindicēta iespējamās bradikardijas vai vadīšanas traucējumu dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ņemot vērā to, ka pastāv tikagrelora iedarbības nozīmīgas palielināšanās risks un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas, ja vien nav saņemta multidisciplināra konsultācija, lai to droši varētu pārvaldīt.
Cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora pastiprinātāji	↑Eleksakaftors/ tezakaftors/ivakaftors ↑Ivakaftors ↑Tezakaftors/ivakaftors Lumakaftors/ivakaftors	Jāsamazina deva, lietojot vienlaicīgi ar Paxlovid. Plašāku informāciju skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā. Vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta, jo iespējams virusoloģiskās atbildes reakcijas zudums un rezistences attīstība (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Dipeptidilpeptidāzes-4 (DPP4) inhibitori	↑Saksagliptīns	Ieteicama saksagliptīna devas pielāgošana, samazinot to līdz 2,5 mg vienu reizi dienā.
Endotelīna receptoru antagonisti	↑Bosentāns ↑Riociguats	Bosentāna vienlaicīga lietošana ar ritonavīru paaugstināja bosentāna maksimālo līdzsvara koncentrāciju (C_{max}) un AUC. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar Paxlovid. Plašāku informāciju skatīt bosentāna zāļu aprakstā. 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	Vienlaicīga lietošana ar ritonavīru, visticamāk, paaugstinās melnā rudzu grauda

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	↑Ergotamīns ↑Metilergonovīns	atvasinājumu koncentrāciju plazmā, tāpēc ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi	↑Cisaprīds	Paaugstināta cisaprīda koncentrācija plazmā. Tādējādi paaugstinās šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risks, un tādēļ vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Augu izcelsmes līdzekļi	Divšķautņu asinszāle	Divšķautņu 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	↑Lovastatīns Simvastatīns	Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru lielās devās atbilstoši tā kā pretretrovīrusu līdzekļa lietojumam 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).
	↑Atorvastatīns Rosuvastatīns (31%, 112%)*	Atorvastatīna metabolisms ir mazāk atkarīgs no CYP3A. Kaut gan rosuvastatīna eliminācija nav atkarīga no CYP3A, tomēr, lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ziņots par rosuvastatīna iedarbības pastiprināšanos. Šis mijiedarbības mehānisms nav skaidrs, taču tās varētu būt transportētāja inhibīcijas sekas. Lietojot kopā ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju vai pretretrovīrusu līdzekli, jālieto mazākās iespējamās atorvastatīna vai rosuvastatīna devas.
	↑Fluvastatīns Pravastatīns	Lai gan metabolisms nav atkarīgs no CYP3A, pravastatīna un fluvastatīna iedarbība var palielināties transportvielu inhibīcijas dēļ. Jāapsver iespēja īslaicīgi pārtraukt pravastatīna un fluvastatīna lietošanu ārstēšanas laikā ar Paxlovid.
Hormonālās kontracepcijas līdzekļi	↓Etinilestradiols (40%, 32%)	Etinilestradiola koncentrācijas pazemināšanās dēļ jāapsver barjermetožu vai citu nehormonālu kontracepcijas metožu

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
		izmantošana, ja vienlaicīgi tiek lietots ritonavīrs lielās devās atbilstoši tā kā pretretrovīrusu līdzekļa lietošanai vai kā farmakokinētikas pastiprinātājs. Ritonavīrs, visticamāk, mainīs dzemdes asiņošanas raksturojumu un mazinās estradiolu saturošo pretapaugļošanās līdzekļu efektivitāti.
Imūnsupresanti	↑Voklosporīns	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta iespējamās akūtās un/vai hroniskās nefrotoksicitātes dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Imūnsupresanti	Kalcineirīna inhibitori: ↑Ciklosporīns ↑Takrolims mTOR inhibitori: ↑Everolims ↑Sirolims	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs inhibē CYP3A4, tāpēc sagaidāma ciklosporīna, everolima, sirolima un takrolima koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Šo zāļu vienlaicīga nozīmēšana apsverama, nodrošinot rūpīgu un regulāru imūnsupresantu koncentrācijas asinīs kontroli, lai samazinātu imūnsupresanta devu atbilstoši jaunākajām vadlīnijām un izvairītos no pārmērīgas terapeitiskās iedarbības un nopietnu nevēlamo blakusparādību pieauguma. Ir svarīgi, lai rūpīga un regulāra uzraudzība tiktu veikta ne tikai vienlaicīgas lietošanas ar Paxlovid laikā, bet arī pēc ārstēšanas ar Paxlovid. Kopumā, lai pārvaldītu zāļu mijiedarbību šādas komplikētas zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā, ir ieteicama multidisciplināra pieeja (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Janus kināzes (JAK) inhibitori	↑Tofacitinibs ↑Upadacitinibs	Ieteicama tofacitiniba devas pielāgošana. Plašāku informāciju skatīt tofacitiniba zāļu aprakstā. Devu lietošanas norādījumi upadacitiniba un Paxlovid vienlaicīgai lietošanai ir atkarīgi no upadacitiniba indikācijas. Plašāku informāciju skatīt upadacitiniba zāļu aprakstā.
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).

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
Migrēnas zāles	↑Eletriptāns ↑Rimegepāns	Eletriptāna vienlaicīga lietošana vismaz 72 stundu laikā pēc Paxlovid lietošanas ir kontrindicēta, jo ir iespējamās nopietnas nevēlamās blakusparādības, tostarp kardiovaskulāri un cerebrovaskulāri traucējumi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar Paxlovid.
Mineralokortikoīdu receptoru antagonisti	↑Finerenons	Vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta, jo ir iespējamās nopietnas nevēlamās blakusparādības, tostarp hiperkalēmija, hipotensija un hiponatrēmija (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Muskarīna receptoru antagonisti	↑Darifenacīns ↑Solifenacīns	Ņemot vērā to, ka pastāv darifenacīna iedarbības nozīmīgas palielināšanās risks un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas, ja vien nav saņemta multidisciplināra konsultācija, lai to droši varētu pārvaldīt. Ņemot vērā to, ka pastāv solifenacīna iedarbības nozīmīgas palielināšanās risks un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas, ja vien nav saņemta multidisciplināra konsultācija, lai to droši varētu pārvaldīt.
Neiropsihiatriskie līdzekļi	↑Aripiprazols ↑Breksipirazols	Ieteicama aripiprazola un breksipirazola devas pielāgošana. Plašāku informāciju skatīt aripiprazola vai breksipirazola zāļu aprakstā.
	↑Kariprazīns	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo palielinās kariprazīna un tā aktīvo metabolītu iedarbība plazmā (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Opioīdu antagonisti	↑Naloksegols	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo ir iespējami opioīdu atcelšanas simptomi (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori	↑Avanafilis (13 reizes, 2,4 reizes) ↑Sildenafilis (11 reizes, 4 reizes) ↑Tadalafilis (124%, ↔) ↑Vardenafilis (49 reizes, 13 reizes)	Avanafila, sildenafilis, tadalafilis un vardenafila vienlaicīga lietošana ar Paxlovid ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Sedatīvie/miega līdzekļi	↑Alprazolāms (2,5 reizes, ↔)	Pēc ritonavīra lietošanas uzsākšanas alprazolāma metabolisms tiek nomākts. Alprazolāmu lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru lielās devās atbilstoši tā kā pretretrovīrusa līdzekļa lietošanai kā

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C _{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	↑Buspīrons ↑Klorazepāts ↑Diazepāms ↑Estazolāms ↑Flurazepāms ↑Iekšķīgi lietots midazolāms (1330%, 268%)* un parenterāli lietots midazolāms ↑Triazolāms (> 20 reizes, 87%)	farmakokinētikas pastiprinātāju, pirmajās lietošanas dienās ir jāievēro piesardzība, pirms sākas alprazolāma metabolisma indukcija. Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A, tāpēc sagaidāma buspīrona koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Buspīronu lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi uzraudzīt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. Vienlaicīga lietošana ar ritonavīru, visticamāk, paaugstinās klorazepāta, diazepāma, estazolāma un flurazepāma koncentrāciju plazmā, tāpēc ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Midazolāmu plaši metabolizē CYP3A4. Vienlaicīga lietošana ar Paxlovid var izraisīt stipru midazolāma koncentrācijas paaugstināšanos. Ir sagaidāms, ka midazolāma koncentrācija plazmā būs ievērojami augstāka, lietojot midazolāmu iekšķīgi. Tāpēc Paxlovid lietošana vienlaicīgi ar iekšķīgi lietotu midazolāmu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), un jāievēro piesardzība, Paxlovid lietojot vienlaicīgi ar parenterāli ievadītu midazolāmu. Dati par parenterāli ievadīta midazolāma lietošanu vienlaicīgi ar citiem proteāzes inhibitoriem liecina par iespējamu midazolāma līmeņa paaugstināšanos plazmā 3 līdz 4 reizes. Ja Paxlovid tiek vienlaicīgi lietots ar parenterāli ievadītu midazolāmu, tas jā dara intensīvās terapijas nodaļā (ITN) vai līdzīgos apstākļos, kas nodrošina ciešu klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisku ārstēšanu elpošanas nomākuma un/vai ilgstošas sedācijas gadījumā. Ja tiek ievadīta vairāk nekā viena midazolāma deva, ir jāapsver midazolāma devas pielāgošana. Vienlaicīga lietošana ar ritonavīru, visticamāk paaugstinās triazolāma koncentrāciju plazmā, tāpēc ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

Zāļu grupa	Grupai piederošās zāles (AUC izmaiņas, C _{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	↑Prednizolons (28%, 9%)	rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. 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%.
Vairogdziedzera hormonu aizstājterapija	Levotiroksīns	Ir ziņots par pēcreģistrācijas gadījumiem, kas liecina par potenciālu mijiedarbību starp ritonavīru saturošiem līdzekļiem un levotiroksīnu. Pacientiem, kurus ārstē ar levotiroksīnu, vismaz pirmo mēnesi pēc ritonavīra terapijas uzsākšanas un/vai beigšanas jākontrolē tireoīdstimulējošais hormons (TSH).
Vazopresīna receptoru antagonisti	↑Tolvaptāns	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta iespējamās dehidratācijas, hipovolēmijas un hiperkaliēmijas dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

* Rezultāti no zāļu mijiedarbības pētījumiem, kas veikti ar Paxlovid (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

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

Grūtniecība

Dati par Paxlovid lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

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

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

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

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

Barošana ar krūti

Nirmatrelvīrs un ritonavīrs izdalās cilvēka pienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nav pieejami dati par nirmatrelvīra un ritonavīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, vai uz piena veidošanos. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Barošana ar krūti ir jāpārtrauc terapijas ar Paxlovid laikā un piesardzības nolūkā 48 h pēc Paxlovid lietošanas beigām.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

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

2. tabula. Paxlovid nevēlamās blakusparādības

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

*Šīs nevēlamās blakusparādības ir arī paaugstinātas jutības reakciju izpausmes.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām tieši Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

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 (M^{pro}), kas saukta arī par 3C līdzīgo proteāzi (3CL^{pro}) vai nsp5 proteāzi, inhibitors. SARS-CoV-2 M^{pro} inhibīcija novērš proteīna spēju procesēt poliproteīna prekursorus un tādējādi novērš vīrusu replikāciju.

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

Pretvīrusu aktivitāte

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

Nirmatrelvīra pretvīrusu aktivitāte pret Omicron apakšvariantiem BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1 un XBB.1.5 tika novērtēta Vero E6-TMPRSS2 šūnās P-gp inhibitora klātbūtnē. Nirmatrelvīra EC₅₀ vērtības mediāna bija 73 nM (diapazons: 39–146 nM) attiecībā pret Omicron apakšvariantiem, atspoguļojot EC₅₀ vērtības izmaiņas ≤ 1,5 reizēm attiecībā pret USA-WA1/2020 izolātu.

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

Vīrusu rezistence šūnu kultūrās un bioķīmiskajās analīzēs

Izmantojot dažādas metodes, tostarp SARS-CoV-2 rezistences noteikšanu, M^{pro} substitūcijas saturošo rekombinanto SARS-CoV-2 vīrusu analīzi, M^{pro} aminoskābju substitūcijas saturošo rekombinanto SARS-CoV-2 vīrusu bioķīmiskās analīzes, ir noteikti SARS-CoV-2 M^{pro} atlikumi, kuriem ir iespējama saistība ar rezistenci pret nirmatrelvīru. 3. tabulā norādītas M^{pro} substitūcijas un M^{pro} substitūciju kombinācijas, kas novērotas šūnu kultūrās ar nirmatrelvīru atlasītajiem SARS-CoV-2. Dažas M^{pro} substitūcijas ir iekļautas tabulā neatkarīgi no tā, vai tās ir novērotas atsevišķi vai kombinācijā ar citām

M^{pro} substitūcijām. Jāņem vērā, ka M^{pro} S301P un T304I substitūcijas pārklājas ar P6 un P3 pozīcijām nsp5/nsp6 šķelšanās vietā, kas atrodas M^{pro} C-terminālajā galā. Substitūcijas citās M^{pro} šķelšanās vietās nav saistītas ar rezistenci pret nirmatrelvīru šūnu kultūrā. Šo substitūciju klīniskā nozīme nav zināma.

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

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

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

Vīrusa slodzes atsitiens

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

Klīniskā efektivitāte

Dati par Paxlovid efektivitāti ir iegūti starpanalīzē un 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 kg/m²), hroniska plaušu slimība (tajā skaitā astma), hroniska nieru slimība, pašreizēja smēķēšana, imūnsupresīva slimība vai imūnsupresīvu zāļu lietošana, sirds un asinsvadu slimība, hipertensija, sirpjveida šūnu slimība, nervu sistēmas attīstības traucējumi, aktīvs ļaundabīgs audzējs, ar medicīnisko aprūpi saistīta atkarība no tehnoloģijām vai vecums 60 vai vairāk gadu neatkarīgi no blakusslimībām. Pētījumā varēja piedalīties cilvēki ar COVID-19 slimības simptomiem, kas sākušies pirms ≤ 5 dienām. Pētījumā neiekļāva cilvēkus ar pārslimotu COVID-19 infekciju vai vakcināciju anamnēzē.

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

Kopumā 2113 cilvēki tika randomizēti Paxlovid vai placebo lietošanai. Sākotnējā stāvokļa novērtējumā dalībnieku vidējais vecums bija 45 gadi; 12% dalībnieku bija vecumā virs 65 gadiem (3% bija vecumā virs 75 gadiem); 51% bija vīrieši; 71% piederēja pie baltās rases, 4% bija melnādainie vai afroamerikāņi, 15% bija aziātu izcelsmes; 41% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; 67% dalībnieku simptomi parādījās ≤ 3 dienas pirms pētījuma zāļu lietošanas; 80% KMI bija > 25 kg/m²

(36% KMI bija > 30 kg/m²); 11% bija cukura diabēts; mazāk kā 1% pētījuma populācijas bija imūndeficīts, 49% dalībnieku sākotnējā stāvoklī bija negatīvs seroloģiskā testa rezultāts un 49% dalībnieku bija pozitīvs seroloģiskā testa rezultāts. Vidējā (SN) vīrusa slodze sākotnējā stāvoklī bija 4,71 log₁₀ kopijas/ml (2,89); 27% dalībnieku vīrusa slodze sākotnējā stāvoklī bija > 10⁷ (kopijas/ml); 6,0% pētījuma dalībnieku randomizācijas brīdī saņēma mAb terapiju COVID-19 ārstēšanai vai tā bija sagaidāma, tāpēc tika izslēgti no mITT un mITT1 analīzes grupām. Primārais SARS-CoV-2 variants abās terapijas grupās bija delta (99%), pārsvarā 21J radniecīgu vīrusu grupa.

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

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

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

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

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

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

- 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.
- Datu analīzes kopa tika atjaunināta pēc tam, kad tika izņemti 133 dalībnieku dati labas klīniskās prakses (GCP) kvalitātes iemeslu dēļ.

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

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

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

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Pacientu skaits	N=977	N=989
Negatīvs seroloģiskais statuss	n=475	n=497

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

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

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

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

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

Uzsūkšanās

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

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

Uztura ietekme uz uzsūkšanos pēc iekšķīgas lietošanas

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

Izkliede

Nirmatrelvīra saistīšanās ar proteīniem cilvēka plazmā ir apmēram 69%.

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

Biotransformācija

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

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

Eliminācija

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

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

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums

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

Rase vai piederība etniskām grupām

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Salīdzinot ar veseliem 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 aknu darbības traucējumiem.

Ar krūti barojošas mātes

Pēc 3 nirmatrelvīra/ritonavīra 300 mg/100 mg devu lietošanas divas reizes dienā 8 veselām ar krūti barojošām mātēm, kurām tika nodrošināts augsts tauku un kaloriju daudzums, gan nirmatrelvīrs, gan ritonavīrs izdalījās krūts pienā. Aprēķinātā piena un plazmas C_{max} un AUC attiecība bija attiecīgi 0,27 un 0,26 nirmatrelvīram un 0,06 un 0,07 ritonavīram.

Mijiedarbības pētījumi, kas veikti ar nirmatrelvīru/ritonavīru

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

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

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

Nirmatrelvīra/ritonavīra ietekme uz citām zālēm tika novērtēta, izmantojot midazolāmu (CYP3A substrāts), dabigatrānu (P-gp substrāts) un rosuvastātinu (OATP1B1 substrāts). Pēc vienlaicīgas midazolāma un vairāku nirmatrelvīra/ritonavīra devu lietošanas midazolāma pielāgotā ģeometriskā vidējā AUC_{inf} un C_{max} testa/atsauces attiecība bija attiecīgi 1430,02% un 368,33%, salīdzinot ar midazolāma lietošanu monoterapijā. Pēc dabigatrāna un vairāku nirmatrelvīra/ritonavīra devu lietošanas dabigatrāna pielāgotā ģeometriskā vidējā AUC_{inf} un C_{max} testa/atsauces attiecība bija attiecīgi 194,47% un 233,06%, salīdzinot ar dabigatrāna lietošanu monoterapijā. Pēc rosuvastatīna un vairāku nirmatrelvīra/ritonavīra devu lietošanas rosuvastatīna pielāgotā ģeometriskā vidējā AUC_{inf} un C_{max} testa/atsauces attiecība bija attiecīgi 131,18% un 212,44%, salīdzinot ar rosuvastatīna lietošanu monoterapijā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniski drošuma pētījumi ar nirmatrelvīru kombinācijā ar ritonavīru nav veikti.

Nirmatrelvīrs

Atkārtotu devu toksicitātes un genotoksicitātes pētījumos neatklāja ar nirmatrelvīru saistītus riskus. Fertilitātes, embriofetālās attīstības (*embryo-foetal development*, EFD) vai peri/postnatālās attīstības pētījumos ar žurkām nevēlamas blakusparādības netika novērotas. Pētījumu rezultāti ar grūšniem trušiem norādīja uz samazinātu augļa svaru bez nozīmīgām atradēm attiecībā uz toksicitāti mātei. 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 graužējiem 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 tumoroģenēzes potenciālu, tomēr šie rezultāti netiek atzīti par klīniski nozīmīgiem cilvēkiem. Ritonavīrs neietekmēja fertilitāti žurkām. Pētījumos ar žurkām novērotā attīstības toksicitāte (embrioletalitāte, samazināts augļa ķermeņa svars un osifikācijas aizkavēšanās, kā arī iekšējo orgānu izmaiņas, tostarp aizkavēta sēklinieku noslīdēšana) galvenokārt radās, lietojot mātītei toksisku devu. Attīstības toksicitāte pētījumos ar trušiem (embrioletalitāte, samazināts metiena lielums un samazināts augļa ķermeņa svars) radās, lietojot mātītei toksisku devu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nirmatrelvīra apvalkotās tabletes

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze

Laktozes monohidrāts

Nātrijs kroskarmeloze

Koloidālais silīcijs dioksīds

Nātrijs stearilfumarāts

Tabletes apvalks:

Hidroksiropilmetilceluloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols/polietilēnglikols (E1521)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Ritonavīra apvalkotās tabletes

Tabletes kodols:

Kopovidons

Sorbitāna laurāts

Koloidālais bezūdens silīcijs dioksīds (E551)

Kalcija hidroģēnfosfāts

Nātrijs stearilfumarāts

Tabletes apvalks:

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols/polietilēnglikols (E1521)

Hidroksipropilceluloze (E463)

Talks (E553b)

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)

Polisorbāts 80 (E433)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

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

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

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1625/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 28. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 28. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2024. gada 3. oktobris

V20/2024

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