

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paxlovid 150 mg + 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks roosa õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg nirmatrelviiri.

Üks valge õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg ritonaviiri.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 150 mg nirmatrelviiri roosa õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 176 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Nirmatrelviir

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Roosa ovaalne tablett pikkusega ligikaudu 17,6 mm ja laiussega 8,6 mm, tableti ühel küljel on pimetrükk „PFE“ ja teisel küljel „3CL“.

Ritonaviir

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valge kuni valkjas kapslikujuline tablett pikkusega ligikaudu 17,1 mm ja laiussega 9,1 mm, tableti ühel küljel on pimetrükk „H“ ja teisel küljel „R9“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Paxlovid on näidustatud 2019. aasta koroonaviirushaiguse (COVID-19) raviks täiskasvanutel, kes ei vaja lisahapnikku ja kellel on suurenenud risk raske COVID-19 tekkeks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 300 mg nirmatrelviiri (kaks 150 mg tabletti) koos 100 mg ritonaviiriga (üks 100 mg tablett) suu kaudu iga 12 tunni järel 5 päeva jooksul. Ravi Paxlovidiga tuleb alustada niipea kui võimalik pärast COVID-19 diagnoosimist ja 5 päeva jooksul alates sümptomite tekkimisest. Täielik 5-päevane ravikuur on soovitatav läbida isegi siis, kui patsient vajab pärast selle ravimpreparaadiga ravi alustamist raske või kriitilise COVID-19 tõttu haiglaravi.

Kui patsiendil jääb annus võtmata ja tavapärasest võtmise ajast on möödunud kuni 8 tundi, peab patsient võtma annuse niipea kui võimalik ja jätkama tavapärase annustamisskeemiga. Kui annuse tavapärasest võtmise ajast on möödunud rohkem kui 8 tundi, peab patsient annuse vahele jätma ning

võtma järgmise annuse tavapärase annustamisskeemi kohaselt. Patsiendid ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ≥ 60 kuni < 90 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka neerukahjustusega (eGFR ≥ 30 kuni < 60 ml/min) või raske neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min, sh lõppstaadiumis neeruhaigusega, hemodialüüsi saavad patsiendid) patsientidel tuleb liigse ekspositsiooni ennetamiseks annust vähendada, nagu on esitatud tabelis 1. Ravimit tuleb manustada 5 päeva jooksul iga päev ligikaudu samal ajal. Nendel päevadel, kui raske neerukahjustusega patsiendid saavad hemodialüüsi, tuleb annus manustada pärast hemodialüüsi (vt lõik 5.2).

Tabel 1. Soovitav annus ja raviskeem neerukahjustusega patsientidele

Neerufunktsioon	Ravipäevad	Annus ja manustamissagedus
Mõõdukas neerukahjustus (eGFR $\geq 30 \dots < 60$ ml/min)	1. kuni 5. päev	150 mg nirmatreiviiri (üks 150 mg tabletti) koos 100 mg ritonaviiriga (üks 100 mg tabletti) iga 12 tunni järel
Raske neerukahjustus (eGFR < 30 ml/min), sh hemodialüüsi vajavad patsiendid	1. päev	300 mg nirmatreiviiri (kaks 150 mg tabletti) koos 100 mg ritonaviiriga (üks 100 mg tabletti) üks kord
	2. kuni 5. päev	150 mg nirmatreiviiri (üks 150 mg tabletti) koos 100 mg ritonaviiriga (üks 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas

Lühend: eGFR = hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus

Eriti oluline MÕÕDUKA neerukahjustusega patsientidele

Ööpäevase annusega blistril on kaks eraldi osa, millest kumbki sisaldab kahte nirmatreiviiri tabletti ja ühte ritonaviiri tabletti, mis vastab ööpäevaselt manustatavale standardannusele. Seetõttu tuleb mõõduka neerukahjustusega patsiente hoiatada, et iga 12 tunni järel tuleb koos ritonaviiri tabletiga võtta ainult üks nirmatreiviiri tabletti.

Eriti oluline RASKE neerukahjustusega patsientidele

Raske neerukahjustusega patsientidele on spetsiaalne ööpäevase annusega blister, mis sisaldab üks kord 1. päeval manustamiseks ette nähtud kahte nirmatreiviiri tabletti ja ühte ritonaviiri tabletti ning 2. kuni 5. päeval üks kord ööpäevas manustamiseks ette nähtud ühte nirmatreiviiri tabletti ja ühte ritonaviiri tabletti.

Maksakahjustus

Kerge (Childi-Pugh' klass A) või mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Paxlovidi ei tohi kasutada raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Samaaegne ravi ritonaviiri või kobitsistaati sisaldava raviskeemiga

Annust ei ole vaja kohandada. Patsiendid, kellel on diagnoositud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) või C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsioon ja kelle raviskeem sisaldab ritonaviiri või kobitsistaati, peavad jätkama oma senist ravi.

Lapsed

Paxlovidi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Nirmatrelviiri tuleb manustada koos ritonaviiriga. Juhul kui nirmatrelviiri ei manustata koos ritonaviiriga, ei ole selle toimeaine sisaldus plasmas soovitud ravitoime saavutamiseks piisav.

Seda ravimpreparaati võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Tabletid tuleb alla neelata tervelt, neid ei tohi närida, katki murda ega purustada, kuna praegu puuduvad andmed selle kohta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Allpool loetletud ravimpreparaadid on suuniseks ning loetelu ei sisalda kõiki ravimpreparaate, mille kasutamine koos Paxlovidiga on vastunäidustatud.

Ravimpreparaadid, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ja mille suuri kontsentratsioone plasmas seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonidega.

- alfa₁-adrenoretseptori antagonistid: alfusosiin
- Stenokardiavastased ravimid: ranolasiin
- Antiarrütmikumid: dronedaroon, propafenoon, kinidiin
- Vähivastased ravimid: neratiniib, venetoklaks
- Podagravastased ravimid: kolhitsiin
- Antihistamiinid: terfenadiin
- Antipsühhootilised ravimid/neuroleptikumid: lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin
- Eesnäärme healoomulise hüperplaasia korral kasutatavad ravimpreparaadid: silodosiin
- Kardiovaskulaarsed ravimpreparaadid: eplerenoon, ivabradiin
- Hariliku tungaltera derivaadid: dihidroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin
- Seedetrakti motoorikat soodustavad ravimid: tsisapriid
- Immunosuppressandid: vokloporiin
- Lipiide modifitseerivad ained:
 - o HMG-Co-A reduktaasi inhibiitorid: lovastatiin, simvastatiin
 - o Mikrosoomi triglütseriidide kandevalgu (*microsomal triglyceride transfer protein*, MTTP) inhibiitorid: lomitapiid
- Migreenivastased ravimpreparaadid: eletriptaan
- Mineralokortikoidi retseptori antagonistid: finerenoon
- Neuropsühhiaatrilised ained: kariprasiin
- Opioidi antagonistid: naloksegool
- PDE5 inhibiitorid: avanafiil, sildenafil, tadalafil, vardenafiil
- Rahustid/uinutid: kloorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, suukaudne midasolaam ja triasolaam
- Vasopressiini retseptori antagonistid: tolvaptaan

Ravimpreparaadid, mis on CYP3A tugevad indutseerijad ja mille kasutamisel tekkinud nirmatrelviiri/ritonaviiri kontsentratsiooni oluline vähenemine plasmas võib olla seotud viroloogilise ravivastuse potentsiaalse kadumise ja võimaliku resistentsusega.

- Antibiootikumid: rifampitsiin, rifapentiin
- Vähivastased ravimid: apalutamiid, ensalutamiid
- Krambivastased ravimid: karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon
- Tsüstilise fibroosi korral kasutatavad transmembraanse juhtivuse regulaatorgeeni toime tugevdajad: lumakaftoor/ivakaftoor

- Taimsed preparaadid: liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*)

Ravi Paxlovidiga ei tohi alustada kohe pärast CYP3A4 indutseerijate ärajätmist, kuna nende CYP3A4 indutseeriv toime püsib pikemat aega (vt lõik 4.5).

Võttes arvesse hiljuti ära jäetud CYP3A indutseerija toime püsimist pikemat aega ning vajadust alustada ravi Paxlovidiga 5 päeva jooksul alates sümptomite tekkimisest, tuleb Paxlovidiga ravi alustamise õigeks ajastamiseks kaaluda multidistsiplinaarset lähenemist (nt arstide ja kliinilise farmakoloogia spetsialistide kaasamist).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tõsiste kõrvaltoimete risk koostoimete tõttu teiste ravimpreparaatidega

Ravimitevaheliste koostoimete kontrollimine samaaegselt mitmeid ravimeid saavatel COVID-19-ga ja haiguse raske vormi suure tekkeriskiga patsientidel võib olla keeruline ja vajada kõigi samaaegselt manustatavate ravimite võimalike koostoimete olemuse ja ulatuse täpset mõistmist. Teatud patsientide puhul tuleb ravimitevaheliste koostoimete kontrollimiseks kaaluda multidistsiplinaarset lähenemist (nt arstide ja kliinilise farmakoloogia spetsialistide kaasamist), eriti kui ravimite samaaegne manustamine lõpetatakse, samaaegselt manustatavate ravimite annust vähendatakse või kui on vaja jälgida kõrvaltoimeid.

Paxlovidi toime teistele ravimpreparaatidele

CYP3A inhibiitori Paxlovidiga ravi alustamine patsientidel, kes manustavad CYP3A vahendusel metaboliseeruvaid ravimpreparaate, või juba Paxlovidiga ravitavatel patsientidel ravi alustamine CYP3A vahendusel metaboliseeruvate ravimpreparaatidega võib suurendada CYP3A vahendusel metaboliseeruvate ravimpreparaatide kontsentratsiooni plasmas (vt lõik 4.5).

Paxlovidi koosmanustamine kaltsineuriini inhibiitorite ja mTOR-i inhibiitoritega

Sellise keerulise koosmanustamise käsitlemiseks, st immunosupressandi kontsentratsiooni hoolikaks ja korrapäraseks jälgimiseks veres ning immunosupressandi annuse kohandamiseks uusimate ravijuhendite kohaselt, on vaja konsulteerida multidistsiplinaarse meditsiinimeeskonnaga (nt kaasata arste, immunosupressiivse ravi spetsialiste ja/või kliinilise farmakoloogia spetsialiste) (vt lõik 4.5).

Teiste ravimpreparaatide toime Paxlovidile

Ravi alustamine CYP3A-d inhibeerivate või indutseerivate ravimpreparaatidega võib Paxlovidi kontsentratsiooni vastavalt suurendada või vähendada.

Need koostoimed võivad põhjustada:

- kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid, mis samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide ekspositsiooni suurenemise tõttu on rasked, eluohtlikud või surmaga lõppevad;
- kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid Paxlovidi ekspositsiooni suurenemise tagajärjel;
- Paxlovidi ravitoime kadumist ja viiruse võimalikku muutumist resistentseks.

Ravimpreparaadid, mille kooskasutamine nirmatrelviiriga/ritonaviiriga on vastunäidustatud ja võimalikud olulised koostoimed teiste ravimpreparaatidega vt tabel 2 (vt lõik 4.5). Võimalikke koostoimeid teiste ravimpreparaatidega tuleb kaaluda nii enne Paxlovidiga ravi alustamist kui ka selle ajal. Ravi ajal Paxlovidiga tuleb samaaegselt kasutatavad ravimpreparaadid üle vaadata ja patsienti tuleb jälgida samaaegselt kasutatavate ravimpreparaatidega seostatavate kõrvaltoimete suhtes.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Paxlovidi puhul on teatatud anafülaksiast, ülitundlikkusreaktsioonidest ja tõsistest nahareaktsioonidest (sh toksiline epidermise nekrolüüs ja Stevensi-Johnsoni sündroom) (vt lõik 4.8). Kliiniliselt olulise ülitundlikkusreaktsiooni või anafülaksia nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb selle ravimpreparaadi manustamine kohe lõpetada ja alustada ravi sobivate ravimitega ja/või toetavat ravi.

Raske maksakahjustus

Puuduvad farmakokineetilised ja kliinilised andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta. Seetõttu ei tohi seda ravimpreparaati kasutada raske maksakahjustusega patsientidel.

Maksatoksilisus

Ritonaviiri manustavatel patsientidel on esinenud maksa transferaaside aktiivsuse suurenemist, kliiniliselt avaldunud hepatiiti ja ikterust. Seetõttu tuleb olemasolevate maksahaigustega, maksaensüümide analüüsides kõrvalekalletega või hepatiidiga patsientidele seda ravimpreparaati manustada ettevaatusega.

Vererõhu tõus

Ravi ajal Paxlovidiga on teatatud üldjuhul mittetõsistest ja mööduvatest hüpertensiooni juhtudest. Eriti tuleb tähelepanu pöörata eakatele patsientidele, sh jälgida regulaarselt nende vererõhku, sest neil on suurem risk hüpertensiooni tõsiste tüsistuste tekkeks.

HIV-1 ravimiresistentsuse tekkerisk

Kuna nirmatrelviiri manustatakse koos ritonaviiriga, võib esineda risk, et ravimata / raviga ohjamata või diagnoosimata HIV-1-infektsiooniga isikul tekib HIV-1 resistentsus HIV-vastaste proteaasi inhibiitorite suhtes.

Abiained

Laktoos

Nirmatrelviiri tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimpreparaati kasutada.

Natrium

Nirmatrelviiri ja ritonaviiri tabletid sisaldavad kumbki vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimpreparaatide toime Paxlovidile

Nirmatrelviir ja ritonaviir on CYP3A substraadid.

Paxlovidi koosmanustamine CYP3A-d indutseerivate ravimpreparaatidega võib vähendada nirmatrelviiri ja ritonaviiri kontsentratsiooni plasmas ja vähendada Paxlovidi ravitoimet.

Paxlovidi koosmanustamine CYP3A4 inhibeervate ravimpreparaatidega võib suurendada nirmatrelviiri ja ritonaviiri kontsentratsiooni plasmas.

Paxlovidi toime teistele ravimpreparaatidele

Ravimpreparaadid, mis on CYP3A4 substraadid

Paxlovid (nirmatrelviir/ritonaviir) on CYP3A tugev inhibiitor ja suurendab peamiselt CYP3A vahendusel metaboliseeruvate ravimpreparaatide kontsentratsiooni plasmas. Seetõttu on vastunäidustatud nirmatrelviiri/ritonaviiri koosmanustamine ravimpreparaatidega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ja mille kontsentratsiooni suurenemist plasmas seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega (vt tabel 2). Potentsiaalselt olulisi koostoimeid põhjustada võivate teiste CYP3A4 substraatide koosmanustamist (vt tabel 2) tuleb kaaluda ainult juhul, kui kasu ületab riskid.

Ravimpreparaadid, mis on CYP2D6 substraadid

In vitro uuringute põhjal on ritonaviiril suur afiinsus mitmete tsütokroom P450 (CYP) isovormide suhtes ja see võib inhibeerida oksüdatsiooni järgmises hierarhilises järjestuses: CYP3A4 > CYP2D6. Paxlovidi koosmanustamine CYP2D6 substraatideks olevate ravimitega võib suurendada CYP2D6 substraadi kontsentratsiooni.

Ravimpreparaadid, mis on P-glükoproteiini substraadid

Paxlovidil on suur afiinsus ka P-glükoproteiini (P-gp) suhtes ja inhibeerib seda transporterit, mistõttu tuleb samaaegse ravi korral olla ettevaatlik. Tähelepanelikult tuleb jälgida ravimi ohutust ja efektiivsust ning vajadusel ravimi annust vähendada või samaaegset kasutamist vältida.

Paxlovid võib indutseerida CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 vahendusel toimuvat glükuroonimist ja oksüdatsiooni, suurendades seeläbi mõnede nende metaboolsete radade kaudu metaboliseeruvate ravimpreparaatide biotransformatsiooni ja põhjustades nende süsteemse ekspositsiooni vähenemist, mis võib vähendada või lühendada nende ravimpreparaatide terapeutilist toimet.

In vitro uuringute põhjal võib nirmatrelviir kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures inhibeerida MDR1 ja OATP1B1.

Spetsiaalsed Paxlovidiga tehtud ravimitevaheliste koostoimete uuringud näitavad, et ravimite koostoimeid põhjustab peamiselt ritonaviir. Seetõttu kehtivad Paxlovidi kasutamisel ritonaviiriga esinevad koostoimed.

Tabelis 2 loetletud ravimpreparaadid on suuniseks ning loetelu ei sisalda kõiki ravimpreparaate, millel võib olla koostoimeid nirmatrelviiriga/ritonaviiriga või mille kasutamine nirmatrelviiriga/ritonaviiriga on vastunäidustatud.

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
alfa ₁ -adrenoretseptori antagonist	↑Alfusiin	Alfusiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas võib põhjustada rasket hüpotensiooni; alfusiini kasutamine on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↑Tamsulosiin	Tamsulosiin metaboliseerub ulatuslikult peamiselt CYP3A4 ja CYP2D6 vahendusel, mida mõlemat ritonaviir inhibeerib. Tuleb vältida samaaegset kasutamist koos Paxlovidiga.
Amfetamiini derivaadid	↑Amfetamiin	Varasemalt retroviirusvastase ravimina manustatav ritonaviir suures annuses inhibeerib tõenäoliselt CYP2D6 ja selle tagajärjel on oodata amfetamiini ja selle derivaatide kontsentratsiooni suurenemist. Nende ravimite koosmanustamisel Paxlovidiga on soovitatav hoolikas jälgimine kõrvaltoimete suhtes.
Analgeetikumid	↑Buprenorfiin (57%, 77%)	Buprenorfiini ja selle aktiivse metaboliidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas ei põhjustanud opioide taluvas populatsioonis kliiniliselt olulisi farmakodünaamika muutusi. Seetõttu ei pruugi nende kahe

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
		ravimi koosmanustamisel olla vajalik buprenorfiini annust kohandada.
	↑Fentanüül ↑Oksükodoon	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 ja selle tagajärjel on oodata nende narkootiliste analgeetikumide kontsentratsiooni suurenemist plasmas. Kui samaaegne kasutamine koos Paxlovidiga on vajalik, kaaluge nende narkootiliste analgeetikumide annuste vähendamist ning jälgige hoolikalt ravi- ja kõrvaltoimeid (sh respiratoorne depressioon). Lisateabe saamiseks vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.
	↓Metadoon (36%, 38%)	Farmakokineetilise toime tugevdajana annustatav ritonaviir indutseerib glükuroonimist, mistõttu võib olla vajalik metadooni annuse suurendamine. Annuse kohandamisel tuleb võtta arvesse patsiendi kliinilist ravivastust ravile metadooniga.
	↓Morfiin	Farmakokineetilise toime tugevdajana annustatav ritonaviir indutseerib glükuroonimist, mistõttu morfiini kontsentratsioon võib väheneda
	↑Petidiin	Koosmanustamise tagajärjel võib opioidide toime tugevneda või pikeneda. Kui samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb kaaluda petidiini annuse vähendamist. Jälgida tuleb respiratoorse depressiooni ja sedatsiooni suhtes.
	↓Piroksikaam	Piroksikaami ekspositsioon väheneb, sest Paxlovid indutseerib CYP2C9.
Stenokardiavastased ravimid	↑Ranolasiin	Kuna ritonaviir inhibeerib CYP3A-d, on oodata ranolasiini kontsentratsiooni suurenemist. Ranolasiiniga koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Antiarütmikumid	↑Amiodaroon ↑Flekainiid	Arvestades amiodarooni või flekainiidi ekspositsiooni olulise suurenemise riski ja sellest tingitud kõrvaltoimeid, ei tohi neid ravimeid koosmanustada, kui puudub selleks multidistsiplinaarne konsultatsioonijärgne ohutu juhendamine.

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C _{max} -i muutus)	Kliinilised märkused
	↑Digoksiin	Seda koostoimet võib põhjustada farmakokineetilise toime tugevdajana annustatav ritonaviir, mis modifitseerib P-gp vahendatud digoksiini väljavoolu. On oodata digoksiini kontsentratsiooni suurenemist. Võimalusel tuleb jälgida digoksiini kontsentratsiooni ja digoksiini ohutust ning efektiivsust.
	↑Disopüramiid	Ritonaviir võib suurendada disopüramiidi kontsentratsiooni plasmas, mis võib põhjustada kõrvaltoimete, nagu südamerütmihäired, riski suurenemist. Vajalik on ettevaatus ja soovitatav on disopüramiidi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine, kui see on võimalik.
	↑Dronedaroon ↑Propafenoon ↑Kinidiin	Ritonaviiriga koosmanustamisel suureneb tõenäoliselt dronedarooni, propafenooni ja kinidiini kontsentratsioon plasmas ja seetõttu on koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Astmavastased ravimid	↓Teofülliin (43%, 32%)	CYP1A2 indutseerimise tõttu võib koosmanustamisel ritonaviiriga olla vajalik teofülliin annuse suurendamine.
Vähivastased ravimid	↑Abematsikliib	Ritonaviiri CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu võib kontsentratsioon seerumis suureneda. Abematsikliibi ja Paxlovidi koosmanustamist tuleb vältida. Kui koosmanustamist peetakse vältimatuks, tuleb annuse kohandamise soovitusi vaadata abematsikliibi sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetest. Tuleb jälgida abematsikliibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.
	↑Afatiniib	Kontsentratsioon seerumis võib suureneda, kuna ritonaviiril on rinnavähi resistentsusvalku (<i>breast cancer resistance protein</i> , BCRP) inhibeeriv ja P-gp-d akuutselt inhibeeriv toime. AUC ja C _{max} -i suurenemise ulatus oleneb ritonaviiri manustamise ajastusest. Afatiniibi ja Paxlovidi koosmanustamisel on vajalik ettevaatus (vt afatiniibi sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid). Tuleb jälgida afatiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
	↑Apalutamiid	Apalutamiid on CYP3A4 mõõdukas kuni tugev indutseerija ning see võib põhjustada nirmatrelviiri/ritonaviiri ekspositsiooni vähenemist ja viroloogilise ravivastuse võimalikku kadumist. Lisaks võib koosmanustamisel ritonaviiriga suureneda apalutamiidi kontsentratsioon seerumis, mille tagajärjel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed, sh krambid. Paxlovidi ja apalutamiidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↑Tseritiniib	Ritonaviiri CYP3A-d ja P-gp-d inhibeeriva toime tõttu võib tseritiniibi kontsentratsioon seerumis suureneda. Tseritiniibi ja Paxlovidi koosmanustamisel on vajalik ettevaatus. Annuse kohandamise soovitusi tuleb vaadata tseritiniibi sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetest. Tuleb jälgida tseritiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.
	↑Dasatiniib ↑Nilotiniib ↑Vinblastiin ↑Vinkristiin	Koosmanustamisel ritonaviiriga võib kontsentratsioon seerumis suureneda, mille tagajärjel võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus.
	↑Enkorafeniib ↑Ivosideniib	Koosmanustamisel ritonaviiriga võib enkorafeniibi või ivosideniibi kontsentratsioon seerumis suureneda, mis võib suurendada toksilisuse riski, sh tõsiste kõrvaltoimete, nt QT-intervalli pikenemise riski. Enkorafeniibi või ivosideniibi koosmanustamist tuleb vältida. Kui eeldatakse, et kasu ületab riski ja ritonaviiri tuleb kasutada, tuleb patsiente ohutuse tagamiseks hoolikalt jälgida.
	Ensalutamiid	Ensalutamiid on CYP3A4 tugev indutseerija ja see võib põhjustada Paxlovidi ekspositsiooni vähenemist, viroloogilise vastuse võimalikku kadumist ja võimalikku resistentsust. Paxlovidi ja ensalutamiidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
	↑Fostamatiiniib	Fostamatiiniibi ja ritonaviiri koosmanustamine võib suurendada fostamatiiniibi metaboliidi R406 ekspositsiooni, mille tagajärjel võivad tekkida annusest sõltuvad kõrvaltoimed, nt maksatoksilisus, neutropeenias, hüpertensioon või diarröa. Sellistel juhtudel tuleb annuse kohandamise soovitusi vaadata fostamatiiniibi sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetest.
	↑Ibrutiniib	Ritonaviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib ibrutiniibi kontsentratsioon seerumis suurened, mille tagajärjel võib suurened toksilisuse, sh tuumori lüüsi sündroomi tekkerisk. Ibrutiniibi ja ritonaviiri koosmanustamist tuleb vältida. Kui eeldatakse, et kasu ületab riski ja ritonaviiri tuleb kasutada, tuleb ibrutiniibi annust vähendada 140 mg-ni ja patsienti tuleb hoolikalt jälgida toksilisuse suhtes.
	↑Neratiiniib	Ritonaviiri CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu võib kontsentratsioon seerumis suurened. Neratiiniibi ja Paxlovidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud võimalike tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimete, sh maksatoksilisuse tõttu (vt lõik 4.3).
	↑Venetoklaks	Ritonaviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib venetoklaksi kontsentratsioon seerumis suurened, mille tagajärjel võib manustamise alustamisel ja annuse suurendamise faasis suurened tuumori lüüsi sündroomi tekkerisk, mistõttu koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3 ja venetoklaksi sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid). Annuse suurendamise faasi läbinud ja venetoklaksi stabiilset ööpäevast annust saavatel patsientidel tuleb CYP3A tugevate inhibiitorite ja venetoklaksi samaaegsel kasutamisel venetoklaksi annust vähendada 100 mg-ni või alla selle (või vähemalt 75%, kui annust on teistel põhjustel juba muudetud).

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
Antikoagulandid	↑Apiksabaan	Kombineeritud P-gp ja tugevad CYP3A4 inhibiitorid suurendavad apiksabaani sisaldust plasmas ja suurendavad veritsus-riski. Annustamissoovitused apiksabaani koosmanustamise kohta Paxlovidiga sõltuvad apiksabaani annusest. Apiksabaani annuste 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas manustamisel tuleb apiksabaani annust 50% vähendada. Patsientidel, kes juba kasutavad apiksabaani 2,5 mg kaks korda ööpäevas, tuleb vältida koosmanustamist Paxlovidiga.
	↑Dabigatraan (94%, 133%)*	Paxlovidi koosmanustamisel on oodata dabigatraani kontsentratsiooni suurenemist, mille tagajärjel suureneb verejooksu tekkerisk. Dabigatraani annust tuleb vähendada või samaaegset kasutamist vältida.
	↑Rivaroksabaan (153%, 53%)	CYP3A ja P-gp inhibeerimine suurendab rivaroksabaani kontsentratsiooni plasmas ja farmakodünaamilisi toimeid, mis võib suurendada verejooksu tekkeriski. Seetõttu ei ole rivaroksabaani saavatel patsientidel Paxlovidi kasutamine soovitatav.
	Varfariin ↑↓S-varfariin (9%, 9%) ↓↔R-varfariin (33%)	Ritonaviiri CYP1A2 ja CYP2C9 indutseeriva toime tõttu väheneb koosmanustamisel R-varfariini kontsentratsioon, samas kui S-varfariini farmakokineetikale avaldab ritonaviir nõrka toimet. R-varfariini kontsentratsiooni vähenemise tõttu võib hüübimisvastane toime nõrgeneda, mistõttu on varfariini ja ritonaviiri koosmanustamisel soovitatav jälgida antikoagulatsiooni parameetreid.
Antikonvulsandid	Karbamasepiin* Fenobarbitaal Fenütoiin Primidoon	Karbamasepiin vähendab nirmatrelviiri AUC-d ja C _{max} -i vastavalt 55% ja 43% võrra. Fenobarbitaal, fenütoiin ja primidoon on CYP3A4 tugevad indutseerijad ning see võib põhjustada nirmatrelviiri ja ritonaviiri ekspositsiooni vähenemist ja viroloogilise ravivastuse võimalikku kadumist. Karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini ja primidooni samaaegne kasutamine koos Paxlovidiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
	↑Klonasepaam	Paxlovidiga koosmanustamisel võib vajalik olla klonasepaami annuse vähendamine ja soovitatav on kliiniline jälgimine.
	↓Divalproeks Lamotrigiin	Farmakokineetilise toime tugevdajana annustatav ritonaviir indutseerib CYP2C9 vahendatavat oksüdatsiooni ja glükuroonimist ja selle tagajärjel on oodata antikonvulsantide kontsentratsiooni vähenemist plasmas. Nende ravimpreparaatide ja ritonaviiri koosmanustamisel on soovitatav hoolikalt jälgida nende ravimpreparaatide sisaldust seerumis või ravitoimeid.
Antikortikosteroidid	↑Ketokonasool (3,4 korda, 55%)	Ritonaviir inhibeerib ketokonasooli CYP3A vahendatud metabolismi. Ritonaviiriga koosmanustamisel tuleb seedetrakti ja maksaga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemise tõttu kaaluda ketokonasooli annuse vähendamist.
Antidepressandid	↑Amitriptüliin Fluoksetiin Imipramiin Nortriptüliin Paroksetiin Sertraliin	Varasemalt retroviirusvastase ravimina manustatav ritonaviir suures annuses inhibeerib tõenäoliselt CYP2D6 ja selle tagajärjel on oodata imipramiini, amitriptüliini, nortriptüliini, fluoksetiini, paroksetiini või sertraliini kontsentratsiooni suurenemist. Nende ravimpreparaatide ja ritonaviiri retroviirusvastaste annuste koosmanustamisel on soovitatav hoolikas jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.
Podagravastased ravimid	↑Kolhitsiin	Ritonaviiriga koosmanustamisel on oodata kolhitsiini kontsentratsiooni suurenemist. Kolhitsiini ja ritonaviiriga (CYP3A4 ja P-gp inhibeerimine) ravitud patsientidel on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppenud ravimite koostoimetest. Kolhitsiini ja Paxlovidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HCV-vastased ravimid	↑Glekapreviir/pibrentasviir	Ritonaviiri P-gp-d, BCRP-d ja OATP1B-d inhibeeriva toime tõttu võib nende ravimite kontsentratsioon seerumis suureneda. Glekapreviiri/pibrentasviiri ja Paxlovidi koosmanustamine ei ole soovitatav, sest suureneb glekapreviiri ekspositsiooni suurenemisega seotud ALAT-i aktiivsuse suurenemise risk.

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
	↑Sofosbuviiir/velpatasviir/ voksilapreviir	Ritonaviiri OATP1B-d inhibeeriva toime tõttu võib nende ravimite kontsentratsioon seerumis suureneda. Sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja Paxlovidi koosmanustamine ei ole soovitatav. Lisateabe saamiseks vt sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.
Antihistamiinid	↑Feksofenadiin	Farmakokineetilise toime tugevdajana annustatav ritonaviir võib modifitseerida feksofenadiini P-gp vahendatud väljavoolu, mille tagajärjel feksofenadiini kontsentratsioon suureneb.
	↑Loratadiin	Farmakokineetilise toime tugevdajana annustatav ritonaviir inhibeerib CYP3A ja selle tagajärjel on oodata loratadiini kontsentratsiooni suurenemist plasmas. Loratadiini ja ritonaviiri koosmanustamisel on soovitatav hoolikas jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.
	↑Terfenadiin	Terfenadiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suureneb selle ravimpreparaadiga seotud tõsiste rütmihäirete tekkerisk, mistõttu samaaegne kasutamine koos Paxlovidiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HIV-vastased ravimid	↑Biktegraviir/ ↔Emtritsitabiin/ ↑Tenofoviir	Ritonaviir võib CYP3A inhibeerimise kaudu oluliselt suurendada biktegraviiri kontsentratsiooni plasmas. Ritonaviiri puhul on P-gp inhibeerimise tõttu oodata tenofoviiralafenamiidi imendumise suurenemist, suurendades seetõttu tenofoviiri süsteemset kontsentratsiooni.
	↑Efavirens (21%)	Efavirensi ja ritonaviiri koosmanustamisel on täheldatud kõrvaltoimete (nt peapööritus, iiveldus, paresteesia) ja laboratoorsetes analüüsides täheldatud kõrvalekallete (maksaensüümide aktiivsuse suurenemine) esinemissageduse suurenemist. Lisateabe saamiseks vt efavirensi sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.
	↑Maravirok (161%, 28%)	CYP3A inhibeerimise tulemusena suurendab ritonaviir maraviroki kontsentratsiooni seerumis. Maraviroki ekspositsiooni suurendamiseks võib seda manustada koos ritonaviiriga. Lisateabe saamiseks vt maraviroki sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
Infektsioonivastased ravimid	↓Raltegraviir (16%, 1%)	Ritonaviiri ja raltegraviiri koosmanustamise tulemusena raltegraviiri kontsentratsioon veidi väheneb.
	↓Zidovudiin (25%, määramata)	Ritonaviir võib indutseerida zidovudiini glükuroonimist, mille tulemusena zidovudiini kontsentratsioon veidi väheneb. Annust ei ole ilmselt vaja muuta.
	↓Atovakvoon	Farmakokineetilise toime tugevdajana annustatav ritonaviir indutseerib glükuroonimist ja selle tagajärjel on oodata atovakvooni kontsentratsiooni vähenemist plasmas. Atovakvooni ja ritonaviiri koosmanustamisel on soovitatav hoolikalt jälgida nende ravimpreparaatide sisaldust seerumis või ravitoimeid.
	↑Bedakviliin	Ainult ritonaviiriga ei ole koostoimete uuringuid tehtud. Bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete tekkeriski tõttu tuleb koosmanustamist vältida. Kui ravist saadav kasu ületab riski, on bedakviliini ja ritonaviiri koosmanustamisel vajalik ettevaatus. Soovitatakse sagedamini jälgida elektrokardiogrammi ja aminotransferaaside aktiivsust (vt bedakviliini sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid).
	↑Klaritromütsiin (77%, 31%), ↓14-hüdroksüklaritromütsiin (metaboliit) (100%, 99%)	Tänu klaritromütsiini suurele terapeutilisele vahemikule ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ilmselt vaja klaritromütsiini annust vähendada. Farmakokineetilise toime tugevdajana annustatava ritonaviiriga ei tohi koosmanustada klaritromütsiini annuseid, mis on suuremad kui 1 g ööpäevas. Neerukahjustusega patsientidel tuleb kaaluda klaritromütsiini annuse vähendamist: patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on 30...60 ml/min, tuleb annust vähendada 50% (raske neerukahjustusega patsiendid vt lõik 4.2).

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
	Delamaniid	Ainult ritonaviiriga ei ole koostoimete uuringuid tehtud. Tervetel vabatahtlikel tehtud koostoimeuuringus delamaniidi annusega 100 mg kaks korda ööpäevas ja lopinaviiri/ritonaviiri annusega 400/100 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul suurenes delamaniidi metaboliidi DM-6705 ekspositsioon 30%. Kui delamaniidi ja ritonaviiri koosmanustamist peetakse vajalikuks, soovitatakse DM-6705-ga seotud QTc-intervalli pikenemise riski tõttu jälgida kogu ravi ajal Paxlovidiga väga sageli EKG-d (vt lõik 4.4 ja delamaniidi sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid).
	↑Erütromütsiin ↑Itrakonasool*	Itrakonasool suurendab nirmatrelviiri AUC-d ja C _{max} -i vastavalt 39% ja 19% võrra. Farmakokineetilise toime tugevdajana annustatav ritonaviir inhibeerib CYP3A4 ja selle tagajärjel on oodata itrakonasooli ja erütromütsiini kontsentratsiooni suurenemist plasmas. Erütromütsiini või itrakonasooli ja ritonaviiri koosmanustamisel on soovitatav hoolikas jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.
	↑Fusidiinhape (süsteemselt manustatuna)	Arvestades fusidiinhappe (süsteemselt manustatuna) ekspositsiooni olulise suurenemise riski ja sellest tingitud kõrvaltoimeid, ei tohi neid ravimeid koosmanustada, kui puudub selleks multidistsiplinaarne konsultatsioonijärgne ohutu juhendamine.
	↑Rifabutiin (4 korda, 2,5 korda) ↑25-O-desatsetüülrifabutiin (metaboliit) (38 korda, 16 korda)	Ritonaviiri CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu eeldatakse rifabutiini ekspositsiooni suurenemist. Koosmanustamise ohutuks suunamiseks ja rifabutiini annuse vähendamise vajaduse üle otsustamiseks on soovitatav konsulteerida multidistsiplinaarse meditsiinimeeskonnaga.
	Rifampitsiin Rifapentiin	Rifampitsiin ja rifapentiin on CYP3A4 tugevad indutseerijad ning see võib põhjustada nirmatrelviiri/ritonaviiri ekspositsiooni vähenemist, viroloogilise ravivastuse võimalikku kadumist ja võimalikku resistentsust. Rifampitsiini või rifapentiini ja Paxlovidi samaaegne

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
		kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	Sulfametoksasool/trimetoprim	Samaaegsel ravimisel ritonaviiriga ei ole ilmselt vaja sulfametoksasooli/trimetoprimi annust kohandada.
	↓Vorikonasool (39%, 24%)	Vorikonasooli ja farmakokineetilise toime tugevdajana annustatava ritonaviiri koosmanustamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui patsiendi kasu/riski hindamise tulemusena on vorikonasooli kasutamine põhjendatud.
Antipsühhootilised ravimid	↑Klosapiin	Arvestades klosapiini ekspositsiooni suurenemise riski ja sellest tingitud kõrvaltoimeid, ei tohi neid ravimeid koosmanustada, kui puudub selleks multidistsiplinaarne konsultatsioonijärgne ohutu juhendamine.
	↑Haloperidool ↑Risperidoon ↑Tioridasiin	Ritonaviir inhibeerib tõenäoliselt CYP2D6 ja selle tagajärjel on oodata haloperidooli, risperidooni ja tioridasiini kontsentratsiooni suurenemist. Nende ravimpreparaatide ja ritonaviiri retroviirusvastaste annuste koosmanustamisel on soovitatav hoolikas jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.
	↑Lurasidoon	Kuna ritonaviir inhibeerib CYP3A-d, on oodata lurasidooni kontsentratsiooni suurenemist. Lurasidooniga koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↑Pimosiid	Ritonaviiriga koosmanustamisel suureneb tõenäoliselt pimosiidi kontsentratsioon plasmas ja seetõttu on koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↑Kvetiapiin	Kuna ritonaviir inhibeerib CYP3A-d, on oodata kvetiapiini kontsentratsiooni suurenemist. Paxlovidi ja kvetiapiini koosmanustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada kvetiapiiniga seotud toksilisust (vt lõik 4.3).

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
Eesnäärme healoomulise hüperplaasia korral kasutatavad ravimid	↑Silodosiin	Posturaalse hüpotensiooni tekkeriski tõttu on koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
β2-agonistid (pikatoimelised)	↑Salmeterool	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 ja selle tulemusena on oodata salmeterooli kontsentratsiooni markantset suurenemist plasmas, põhjustades salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete, sealhulgas QT pikenemine, südamekloppimine ja siinustahhükardia, suurenemist. Seetõttu tuleb samaaegset kasutamist koos Paxlovidiga vältida.
Kaltsiumikanali blokaatorid	↑Amlodipiin ↑Diltiaseem ↑Felodipiin ↑Nikardipiin ↑Nifedipiin ↑Verapamiil	Farmakokineetilise toime tugevdajana või retroviirusvastase ravimpreparaadina annustatav ritonaviir inhibeerib CYP3A4 ja selle tagajärjel on oodata kaltsiumikanali blokaatorite kontsentratsiooni suurenemist plasmas. Amlodipiini, diltiaseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini või verapamiili ja ritonaviiri koosmanustamisel on soovitatav hoolikas jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.
	↑Lerkanidipiin	Arvestades lerkanidipiini ekspositsiooni olulise suurenemise riski ja sellest tingitud kõrvaltoimeid, ei tohi neid ravimeid koosmanustada, kui puudub selleks multidistsiplinaarne konsultatsioonijärgne ohutu juhendamine.
Kardiovaskulaarsed ravimid	↑Aliskireen	Samaaegset kasutamist koos Paxlovidiga tuleb vältida.
	↑Tsilostasool	Soovitatav on tsilostasooli annuse kohandamine. Lisateabe saamiseks vt tsilostasooli sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.
	Klopidogreel	Klopidogreeliga koosmanustamine võib vähendada klopidogreeli aktiivse metaboliidi sisaldust. Samaaegset kasutamist koos Paxlovidiga tuleb vältida.
	↑Eplerenoon	Hüperkaleemia tekkeriski tõttu on koosmanustamine eplerenooniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↑Ivabradiin	Bradükardia ja juhtehäirete tekkeriski tõttu on koosmanustamine ivabradiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↑Tikagreloor	Arvestades tikagreloori ekspositsiooni olulise suurenemise riski ja sellest tingitud kõrvaltoimeid, ei tohi neid ravimeid koosmanustada, kui puudub selleks

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C _{max} -i muutus)	Kliinilised märkused
		multidistsiplinaarne konsultatsioonijärgne ohutu juhendamine.
Tsüstilise fibroosi korral kasutatavad transmembraanse juhtivuse regulaatorgeeni toime tugevdajad	↑Eleksakaftoor/ tesakaftoor/ivakaftoor ↑Ivakaftoor ↑Tesakaftoor/ivakaftoor	Paxlovidiga koosmanustamisel tuleb annust vähendada. Lisateabe saamiseks vt vastavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.
	Lumakaftoor/ivakaftoor	Koosmanustamine on vastunäidustatud viroloogilise ravivastuse võimaliku kadumise ja võimaliku resistentsuse tõttu (vt lõik 4.3).
Dipeptidüül-peptidaas-4 (DPP4) inhibiitorid	↑Saksagliptiin	Soovitav on saksagliptiini annuse kohandamine 2,5 mg-ni üks kord ööpäevas.
Endoteeliini antagonistid	↑Bosentaan	Bosentaani ja ritonaviiri koosmanustamine suurendas tasakaalukontsentratsiooni tingimustes bosentaani maksimaalset kontsentratsiooni (C _{max}) ja AUC-i. Koosmanustamist Paxlovidiga tuleb vältida. Lisateabe saamiseks vt bosentaani sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.
	↑Riotsiguaat	Ritonaviiri CYP3A-d ja P-gp-d inhibeeriva toime tõttu võib riotsiguaadi kontsentratsioon seerumis suureneda. Riotsiguaadi ja Paxlovidi koosmanustamine ei ole soovitatav (vt riotsiguaati sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid).
Hariliku tungaltera derivaadid	↑Dihüdroergotamiin ↑Ergonoviin ↑Ergotamiin ↑Metüülergonoviin	Ritonaviiriga koosmanustamisel suureneb tõenäoliselt hariliku tungaltera derivaatide kontsentratsioon plasmas ja seetõttu on koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Seedetrakti motoorikat soodustavad ravimid	↑Tsisapriid	Tsisapriidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suureneb selle ravimpreparaadiga seotud tõsiste rütmihäirete tekkerisk, mistõttu samaaegne kasutamine koos Paxlovidiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Taimsed preparaadid	Liht-naistepuna	Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavad taimsed preparaadid, kuna nirmatrelviiri ja ritonaviiri kontsentratsioonid plasmas võivad väheneda ja kliiniline toime seetõttu nõrgeneda, mistõttu samaaegne kasutamine koos Paxlovidiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HMG-Co-A reduktaasi inhibiitorid	↑Lovastatiin Simvastatiin	Koosmanustamisel varasemalt retroviirusvastase ravimpreparaadina

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
		suures annuses manustatava või farmakokineetilise toime tugevdajana annustatava ritonaviiriga on oodata CYP3A metabolismist suurel määral sõltuvate HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, nt lovastatiini ja simvastatiini kontsentratsiooni märkimisväärsed suurenemist plasmas. Kuna lovastatiini ja simvastatiini kontsentratsiooni suurenemine võib patsientidel tekitada eelsoodumust müopaatiate, sh rabdomüolüüsi tekkeks, on nende ravimpreparaatide ja ritonaviiri kombinatsioon vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↑ Atorvastatiin Rosuvastatiin (31%, 112%)*	Atorvastatiini metabolism sõltub CYP3A-st vähemal määral. Kuigi rosuvastatiini eritumine ei olene CYP3A-st, on ritonaviiriga koosmanustamisel teatatud rosuvastatiini ekspositsiooni suurenemisest. Koostoime mehhanism ei ole selge, kuid see võib tekkida transporterite inhibeerimise tagajärjel. Koosmanustamisel retroviirusvastase ravimpreparaadina või farmakokineetilise toime tugevdajana annustatava ritonaviiriga tuleb kasutada atorvastatiini või rosuvastatiini väikseimaid võimalikke annuseid.
	↑ Fluvastatiin Pravastatiin	Kuigi pravastatiini ja fluvastatiini metabolism ei olene CYP3A-st, võib pravastatiini ja fluvastatiini ekspositsioon transporterite inhibeerimise tõttu suurened. Ravi ajal Paxlovidiga tuleb kaaluda pravastatiiniga või fluvastatiiniga ravi ajutist katkestamist.
Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid	↓ Etünnüülöstradiool (40%, 32%)	Etünnüülöstradiooli kontsentratsiooni vähenemise tõttu tuleb koosmanustamisel varasemalt retroviirusvastase ravimpreparaadina suures annuses manustatava või farmakokineetilise toime tugevdajana annustatava ritonaviiriga kaaluda täiendavalt rasestumisvastase barjäärimeetodi või mõne teise mittehormonaalse rasestumisvastase vahendi kasutamist. Ritonaviir muudab tõenäoliselt emakaverejooksude profiili ja vähendab östradiooli sisaldavate rasestumisvastaste vahendite efektiivsust.

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
Immunosupressandid	↑Vokloporiin	Ägeda ja/või kroonilise nefrotoksilisuse tekkeriski tõttu on koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Immunosupressandid	Kaltsineuriini inhibiitorid ↑Tsüklosporiin ↑Takroliimus mTOR-i inhibiitorid ↑Everoliimus ↑Siroliimus	Farmakokineetilise toime tugevdajana annustatav ritonaviir inhibeerib CYP3A4 ja selle tagajärjel on oodata tsüklosporiini, everoliimuse, siroliimuse ja takroliimuse kontsentratsiooni suurenemist plasmas. Nende ravimpreparaatide koosmanustamist tuleb kaaluda ainult immunosupressandi kontsentratsiooni hoolika ja korrapärase jälgimise korral veres, et vähendada immunosupressandi annust uusimate ravijuhendite kohaselt ja vältida immunosupressandi liigset ekspositsiooni ja sellele järgnevate immunosupressandi põhjustatud tõsiste kõrvaltoimete sagenemist. Oluline on, et hoolikalt ja regulaarselt jälgitakse mitte ainult koosmanustamise ajal Paxlovidiga, vaid ka pärast ravi Paxlovidiga. Üldiste soovitude kohaselt ravimitevaheliste koostoimete kontrollimiseks on sellise keerulise koosmanustamise käsitlemiseks vaja konsulteerida multidistsiplinaarse meditsiinimeeskonnaga (vt lõik 4.4).
Januse kinaasi (JAK) inhibiitorid	↑Tofatsitiniib	Soovitatakse tofatsitiniibi annuse kohandamine. Lisateabe saamiseks vt tofatsitiniibi sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.
	↑Upadatsitiniib	Annustamissoovitused upadatsitiniibi ja Paxlovidi koosmanustamise kohta sõltuvad upadatsitiniibi näidustusest. Lisateabe saamiseks vt upadatsitiniibi sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.
Lipiidide sisaldust modifitseerivad ained	↑Lomitapiid	CYP3A4 inhibiitorid suurendavad lomitapiidi ekspositsiooni; tugevate inhibiitorite puhul suureneb ekspositsioon ligikaudu 27 korda. Kuna ritonaviir inhibeerib CYP3A-d, on oodata lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemist. Paxlovidi ja lomitapiidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lomitapiidi sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet) (vt lõik 4.3).
Migreenivastased ravimpreparaadid	↑Eletriptaan	Eletriptaani koosmanustamine vähem kui 72 tunni jooksul enne või pärast Paxlovidi manustamist on tõsiste kõrvaltoimete, sh kardiovaskulaarsete ja tserebro-

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C _{max} -i muutus)	Kliinilised märkused
		vaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeriski tõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↑Rimegepant	Koosmanustamist Paxlovidiga tuleb vältida.
Mineralokortikoidi retseptori antagonistid	↑Finerenoon	Koosmanustamine on tõsiste kõrvaltoimete, sealhulgas hüperkaleemia, hüpotensiooni ja hüponatreemia tekkeriski tõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Muskariiniretseptori antagonistid	↑Darifenatsiin	Arvestades darifenatsiini ekspositsiooni olulise suurenemise riski ja sellest tingitud kõrvaltoimede, ei tohi neid ravimeid koosmanustada, kui puudub selleks multidistsiplinaarne konsultatsioonijärgne ohutu juhendamine.
	↑Solifenatsiin	Arvestades solifenatsiini ekspositsiooni olulise suurenemise riski ja sellest tingitud kõrvaltoimede, ei tohi neid ravimeid koosmanustada, kui puudub selleks multidistsiplinaarne konsultatsioonijärgne ohutu juhendamine.
Neuropsühhiaatrilised ravimid	↑Aripiprasool ↑Breksipiprasool	Soovitatakse aripiprasooli ja breksipiprasooli annuse kohandamine. Lisateabe saamiseks vt aripiprasooli või breksipiprasooli sisaldavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.
	↑Kariprasiin	Koosmanustamine on vastunäidustatud kariprasiini ja selle aktiivsete metaboliitide ekspositsiooni suurenemise tõttu plasmas (vt lõik 4.3).
Opioidi antagonistid	↑Naloksegool	Koosmanustamine on vastunäidustatud opioidi võõrutussümptomite tekkeriski tõttu (vt lõik 4.3).
Fosfodiesteraasi (<i>phosphodiesterase</i> , PDE5) inhibiitorid	↑Avanafiil (13 korda, 2,4 korda) ↑Sildenafil (11 korda, 4 korda) ↑Tadalafiil (124%, ↔) ↑Vardenafiil (49 korda, 13 korda)	Avanafiili, sildenafili, tadalafiili ja vardenafiili samaaegne kasutamine koos Paxlovidiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Rahustid/uinutid	↑Alprasolaam (2,5 korda, ↔)	Pärast ritonaviiriga ravi alustamist inhibeerub alprasolaami metabolism. Alprasolaami ja varasemalt retroviirusvastase ravimpreparaadina suures annuses manustatava või farmakokineetilise toime tugevdajana annustatava ritonaviiri koosmanustamise esimestel päevadel on vajalik ettevaatus, kuni tekib alprasolaami metabolismi induksioon.

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
	↑Buspiroon	Farmakokineetilise toime tugevdajana või retroviirusvastase ravimpreparaadina annustatav ritonaviir inhibeerib CYP3A ja selle tagajärjel on oodata buspirooni kontsentratsiooni suurenemist plasmas. Buspirooni ja ritonaviiri koosmanustamisel on soovitatav hoolikas jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.
	↑Kloorasepaat ↑Diasepaam ↑Estasolaam ↑Flurasepaam	Ritonaviiriga koosmanustamisel suureneb tõenäoliselt kloorasepaadi, diasepaami, estasolaami ja flurasepaami kontsentratsioon plasmas ja seetõttu on koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↑Suukaudne midasolaam (1330%, 268%)* ja parenteraalne midasolaam	Midasolaam metaboliseerub ulatuslikult CYP3A4 vahendusel. Koosmanustamine Paxlovidiga võib põhjustada midasolaami kontsentratsiooni olulist suurenemist. Midasolaami suukaudsel manustamisel on oodata ravimi kontsentratsiooni olulist suurenemist plasmas. Seetõttu on Paxlovidi koosmanustamine suukaudselt manustatava midasolaamiga vastunäidustatud (vt lõik 4.3), samas kui Paxlovidi ja parenteraalselt manustatava midasolaami koosmanustamisel on vajalik ettevaatus. Andmed parenteraalselt manustatava midasolaami samaaegse kasutamise kohta teiste proteaasi inhibiitoritega viitavad sellele, et midasolaami kontsentratsioon plasmas võib suureneda 3...4 korda. Kui Paxlovidi manustatakse koos parenteraalselt manustatava midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi osakonnas või teistes sarnastes tingimustes, kus respiratoorse depressiooni ja/või pikenenud sedatsiooni korral on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine ja asjakohane ravi. Tuleb kaaluda annuse kohandamist, eriti kui manustatakse rohkem kui midasolaami üksikannus.
	↑Triasolaam (> 20 korda, 87%)	Ritonaviiriga koosmanustamisel suureneb tõenäoliselt triasolaami kontsentratsioon plasmas ja seetõttu on koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Uinutid	↑Zolpideem (28%, 22%)	Zolpideemi ja ritonaviiri võib koos manustada, kui on tagatud hoolikas jälgimine liigse sedatiivse toime suhtes.

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C _{max} -i muutus)	Kliinilised märkused
Suitsetamisvastased ravimid	↓Bupropioon (22%, 21%)	Bupropioon metaboliseerub peamiselt CYP2B6 vahendusel. Bupropiooni samaaegsel manustamisel koos ritonaviiri kordusannustega on oodata bupropiooni kontsentratsiooni vähenemist. Neid toimeid peetakse bupropiooni metabolismi indutseerivaks. Kuna ritonaviir on näidanud ka CYP2B6 inhibeerivat toimet <i>in vitro</i> , ei tohi bupropiooni soovitatavat annust ületada. Vastupidiselt ritonaviiri pikaajalisele manustamisele, ei täheldatud ritonaviiri väikeste annuste lühiajalisel (200 mg kaks korda ööpäevas 2 päeva jooksul) manustamisel olulisi koostoimeid bupropiooniga, mis viitab sellele, et bupropiooni kontsentratsiooni vähenemine algab ilmselt mitu päeva pärast ritonaviiriga koosmanustamise alustamist.
Steroidid	Budesoniid Inhaleeritav, süstitav või intranasaalne flutikasoonpropionaat Triamtsinoloon	Ritonaviiri ja inhaleeritavat või intranasaalset flutikasoonpropionaati manustavatel patsientidel täheldati kortikosteroididega seotud süsteemseid kõrvaltoimeid, sh Cushingi sündroomi ja neerupealiste supressiooni (täheldati plasma kortisoolisisalduse vähenemist 86% võrra). Sarnased toimed võivad tekkida koosmanustamisel ka teiste CYP3A vahendusel metaboliseeruvate kortikosteroididega, nt budesoniidi ja triamtsinolooniga. Seetõttu ei ole varasemalt retroviirusvastase ravimpreparaadina suures annuses manustatava või farmakokineetilise toime tugevdajana annustatava ritonaviiri ja nende glükokortikoidide samaaegne manustamine soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravi võimalik kasu ületab kortikosteroidide süsteemse manustamisega seotud kõrvaltoimete riski. Tuleb kaaluda, kas vähendada glükokortikoidi annust ning tähelepanelikult jälgida paiksete ja süsteemsete toimete suhtes või minna üle sellisele glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Lisaks võib glükokortikoidiga ravi lõpetamisel olla vaja annust pikema aja jooksul järk-järgult vähendada.

Tabel 2. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaadi klass	Klassi kuuluvad ravimpreparaadid (AUC muutus, C _{max} -i muutus)	Kliinilised märkused
	↑Deksametasoon	Farmakokineetilise toime tugevdajana või retroviirusvastase ravimpreparaadina annustatav ritonaviir inhibeerib CYP3A ja selle tagajärjel on oodata deksametasooni kontsentratsiooni suurenemist plasmas. Deksametasooni ja ritonaviiri koosmanustamisel on soovitatav hoolikas jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.
	↑Prednisoloon (28%, 9%)	Prednisolooni ja ritonaviiri koosmanustamisel on soovitatav hoolikas jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes. Pärast 4-päevast ja 14-päevast ravi ritonaviiriga suurenes prednisolooni metaboliidi AUC vastavalt 37% ja 28%.
Kilpnäärmehormooni asendusravi	Levotüroksiin	Turuletulekujärgselt on teatatud juhtudest, mis viitavad võimalikule koostoimele ritonaviiri sisaldavate ravimpreparaatide ja levotüroksiini vahel. Levotüroksiiniga ravitavatel patsientidel tuleb jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni sisaldust vähemalt esimesel kuul pärast ritonaviiriga ravi alustamist ja/või lõpetamist.
Vasopressiini retseptori antagonistid	↑Tolvaptaan	Dehüdratsiooni, hüpovoleemia ja hüperkaleemia tekkeriski tõttu on koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lühendid: ALAT = alaniini aminotransferaas, AUC = (*area under the curve*) kontsentratsioonikõvera alune pindala.

* Paxlovidiga tehtud ravimitevaheliste koostoimete uuringute tulemuste põhjal (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Andmed Paxlovidi kasutamise kohta rasedatel on piiratud, et anda infot ravimiga seostatavate loote arenguhäirete tekkeriskidest, mistõttu peavad rasestumisvõimelised naised ravi ajal selle ravimpreparaadiga ja ettevaatusabinõuna 7 päeva pärast ravi lõpetamist rasestumist vältima.

Ritonaviiri kasutamine võib vähendada kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Kombineeritud hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad patsiendid peavad ravi ajal selle ravimpreparaadiga ja ühe menstruaaltsükli jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama teist efektiivset rasestumisvastast vahendit või täiendavalt rasestumisvastast barjäärimeetodit (vt lõik 4.5).

Rasedus

Paxlovidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid.

Loomkatsete andmed nirmatrelviiri kohta on näidanud arengutoksilisust küülikutel (loote kehakaalu vähenemine), kuid mitte rottidel (vt lõik 5.3).

Raseduse ajal ritonaviirile eksponeeritud suurel arvul naistel ei täheldatud sünnidefektide esinemissageduse suurenemist võrreldes sünnidefektide populatsioonipõhistest jälgimissüsteemidest saadud andmetega.

Loomkatsete andmed ritonaviiri kohta on näidanud reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Paxlovidi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud juhul, kui kliiniline seisund nõuab ravi selle ravimpreparaadiga.

Imetamine

Nirmatrelviir ja ritonaviir erituvad rinnapiima (vt lõik 5.2).

Puuduvad andmed nirmatrelviiri ja ritonaviiri toimete kohta imetatavale vastsündinule/imikule või piima tekkimisele. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada ravi ajaks ja ettevaatusabinõuna 48 tunniks pärast ravi lõpetamist.

Fertiilsus

Paxlovidi (nirmatrelviir ja ritonaviir) või ainult ritonaviiri toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Nii nirmatrelviir kui ka ritonaviir eraldi analüüsituna, ei avaldanud toimet rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Paxlovid ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ravi ajal Paxlovidiga (nirmatrelviir/ritonaviir 300 mg / 100 mg) olid kõige sagedamad kõrvaltoimed düsgeusia (4,6%), diarröa (3,0%), peavalu (1,2%) ja oksendamine (1,2%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ravimi ohutusprofiil põhineb kliinilistes uuringutes teatatud ja spontaansetest teadetest saadud kõrvaltoimetel.

Tabelis 3 on loetletud kõrvaltoimed organsüsteemide klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3. Paxlovidiga esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	aeg-ajalt	ülitundlikkus
	harv	anafülaksia
Närvisüsteemi häired	sage	düsgeusia, peavalu
Vaskulaarsed häired	aeg-ajalt	hüpertensioon
Seedetrakti häired	sage	diarröa, oksendamine, iiveldus
	aeg-ajalt	kõhuvalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	aeg-ajalt	lööve*

Tabel 3. Paxlovidiga esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed
	harv	toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, kihelus*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	aeg-ajalt	müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	harv	halb enesetunne

*Need kõrvaltoimed on ka ülitundlikkusreaktsiooni ilmingud.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Raske neerukahjustusega patsiendid

I faasi avatud uuringust saadud piiratud andmete põhjal kattus Paxlovidi ohutusprofiil raske neerukahjustusega, sh dialüüsi vajanud patsientidel kliinilistes uuringutes täheldatud ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Paxlovidi üleannustamise ravi peab hõlmama üldtoetavaid meetmeid, sh patsiendi eluliste näitajate ja kliinilise seisundi jälgimist. Selle ravimpreparaadiga üleannustamise vastu spetsiifiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AE30

Toimemehhanism

Nirmatrelviir on SARS-CoV-2 peamise proteaasi (*main protease*, Mpro) ehk 3C-sarnase proteaasi (*3-like protease*, 3CLpro) ehk nsp5 (*nonstructural protein 5*) proteaasi peptidomimeetiline inhibiitor. SARS-CoV-2 Mpro inhibeerimine muudab valgu võimetuks tootma polüvalgu prekursoreid, mille tulemusena hoitakse ära viiruse replikatsioon.

Ritonaviir inhibeerib nirmatrelviiri metaboliseerumist CYP3A vahendusel, suurendades seega nirmatrelviiri kontsentratsiooni plasmas.

Viirusevastane toime

Pärast 3-päevast ekspositsiooni ravimile omas nirmatrelviir peamises inimese kopsualveoolide epiteelirakkude rakuliinis – inimese normaalsetes diferentseerunud bronhiepiteeli rakkudes (*differentiated normal human bronchial epithelial cells*, dNHBE) – viirusevastast toimet (EC₅₀ väärtus 61,8 nm ja EC₉₀ väärtus 181 nm) SARS-CoV-2 infektsiooni vastu.

Nirmatrelviiri viirusevastast toimet omikrontüve alavariantide 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, XBB.1.5, EG.5 ja JN.1 vastu hinnati Vero E6-TMPRSS2 rakkudes P-gp inhibiitori juuresolekul. Nirmatrelviiri EC₅₀ mediaanväärtus

omikrontüve alavariantide vastu oli 88 nM (vahemikus 39...146 nM), mis kajastab EC₅₀ väärtuse ≤ 1,8-kordset muutust võrreldes USA-WA1/2020 isolaadiga.

Lisaks hinnati nirmatrelviiri viirusevastast toimet SARS-CoV-2 alfa-, beeta-, gamma-, delta-, lambda-, müü- ja omikronvariandi BA.1 vastu Vero E6 rakkudes, kus P-gp oli välja lülitatud. Nirmatrelviiri EC₅₀ mediaanväärtus oli 25 nM (vahemikus 16...141 nM). Beetatüvi oli analüüsitutest kõige vähem tundlik – selle EC₅₀ väärtus muutus 3,7 korda võrreldes USA-WA1/2020 isolaadiga. Teiste variantide puhul muutus EC₅₀ väärtus USA-WA1/2020 isolaadiga võrreldes ≤ 1,1 korda.

Resistentsus viirusevastaste ravimite suhtes rakukultuurides ja biokeemilistes analüüsides
SARS-CoV-2 M^{pro} jääke, mida võib seostada resistentsusega nirmatrelviiri suhtes, on tuvastatud erinevate meetoditega, sh SARS-CoV-2 resistentsuse seleksioon, rekombinantsete SARS-CoV-2 viiruste testimine M^{pro} asendustega ning biokeemilised analüüsid rekombinantse, aminohappeasendusi sisaldava SARS-CoV-2 M^{pro}-ga. Tabelis 4 on esitatud M^{pro} asendused ja M^{pro} asenduste kombinatsioonid, mida on täheldatud rakukultuuris nirmatrelviirile eksponeeritud SARS-CoV-2 puhul. Individuaalsed M^{pro} asendused on loetletud olenemata sellest, kas need ilmnesid eraldiseisvalt või kombinatsioonis teiste M^{pro} asendustega. Tähelepanu tuleb pöörata sellele, et M^{pro} S301P ja T304I asendused langevad kokku nsp5/nsp6 lõikekoha positsioonidega P6 ja P3, mis asuvad M^{pro} C-otsas. Asendusi M^{pro} teistes lõikekohtades ei ole rakukultuuris seostatud resistentsusega nirmatrelviiri suhtes. Nende asenduste kliiniline olulisus ei ole teada.

Tabel 4. Rakukultuuris nirmatrelviiri juuresolekul välja selekteeritud SARS-CoV-2 M^{pro} aminohappeasendused (EC₅₀ muutus > 5 korda)

S144A (2,2...5,3), E166V (25...288), P252L (5,9), T304I (1,4...5,5), T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+A173V (3,1...8,9), 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)
--

Enamik tuvastatud M^{pro} aminohappe üksikasendusi ning mõned topeltasendused, mis vähendasid SARS-CoV-2 tundlikkust nirmatrelviiri suhtes, põhjustasid võrreldes metsikut tüüpi SARS-CoV-2-ga EC₅₀ < 5-kordse muutuse. Üldiselt põhjustasid M^{pro} aminohappe kolmik- ja mõned topeltasendused metsiku tüübiga võrreldes EC₅₀ > 5-kordse muutuse. Nende asenduste kliiniline olulisus vajab täpsustamist.

Viiruskooormuse taasteke

Uuringus EPIC-HR täheldati Paxlovidi manustanute ja platseebot saanute ühes alamrühmas 10. päeval ja/või 14. päeval ravijärgset viiruse RNA taasteket ninas, olenemata COVID-19 sümptomitest. Uuringus EPIC-HR esines viiruse taasteket nii Paxlovidiga ravitud kui ka mitteravitud (platseebot saanud) patsientidel, kuid esinemissagedus oli arvuliselt suurem Paxlovidiga ravitud rühmas (6,3% vs. 4,2%). Viiruse taasteket ega COVID-19 sümptomite taasteket ei seostatud progresseerumisega raskeks haiguseks, sh hospitaliseerimise vajaduse, surma või resistentsuse tekkega.

Kliiniline efektiivsus

Paxlovidi efektiivsuse andmed põhinevad randomeeritud topeltblindas platseebokontrolliga II/III faasi uuringus EPIC-HR osalenud mittehospitaliseeritud sümptomaatiliste laboratoorselt kinnitatud SARS-CoV-2 infektsiooniga täiskasvanud patsientide vaheanalüüsil ja toetaval lõppanalüüsil. Uuringusse sobivad osalejad olid 18-aastased ja vanemad, kellel oli vähemalt üks järgmistest raskeks haiguseks progresseerumist soodustavatest riskiteguritest: diabeet, ülekaal (KMI > 25 kg/m²), krooniline kopsuhaigus (sh astma), krooniline neeruhaigus, praegune suitsetaja, immunosupressiivne haigus või immunosupressiivne ravi, kardiovaskulaarne haigus, hüpertensioon, sirprakuline aneemia, närvisüsteemi arenguhäired, aktiivne vähkkasvaja, sõltuvus meditsiiniseadmetest või vanus 60 aastat või rohkem olenemata kaasuvatest haigustest. Uuringusse kaasati osalejad, kelle

COVID-19 sümptomid olid tekkinud ≤ 5 päeva jooksul. Uuringusse ei kaasatud isikuid, kellel oli anamneesis varasem COVID-19 infektsioon või kes olid haiguse vastu vaktsineeritud.

Uuritavad randomeeriti (1 : 1) saama Paxlovidi (nirmatrelviir/ritonaviir 300 mg / 100 mg) või platseebot suukaudselt iga 12 tunni järel 5 päeva jooksul. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli 28 päeva jooksul COVID-19-ga seoses hospitaliseerimist vajanud või mis tahes põhjusel surnud uuritavate osakaal. Analüüs viidi läbi modifitseeritud ravikavatsuslikus (*modified intent-to-treat*, mITT) populatsioonis (kõik ravi saanud uuritavad, kellel tekkisid sümptomid ≤ 3 päeva jooksul ja kes ei saanud uuringu alguses ega pidanud hakkama saama COVID-19-vastast ravi monoklonaalsete antikehadega), mITT1 populatsioonis (kõik ravi saanud uuritavad, kellel tekkisid sümptomid ≤ 5 päeva jooksul ja kes ei saanud uuringu alguses ega pidanud hakkama saama COVID-19-vastast ravi monoklonaalsete antikehadega) ja mITT2 populatsioonis (kõik ravi saanud uuritavad, kellel tekkisid sümptomid ≤ 5 päeva jooksul).

Kokku randomeeriti 2113 uuritavat saama kas Paxlovidi või platseebot. Uuringu alguses oli keskmine vanus 45 aastat; 12% osalejatest olid 65-aastased ja vanemad (3% olid 75-aastased ja vanemad); 51% olid meessoost; 71% olid valgenahalised, 4% olid mustanahalised või afroameeriklased, 15% olid aasialased, 41% olid Ladina- ja Lõuna-Ameerika päritolu ja; 67% uuritavatest tekkisid sümptomid ≤ 3 päeva enne uuringuravi alustamist; 80%-l oli KMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ (36%-l oli KMI $> 30 \text{ kg/m}^2$); 11%-l oli suhkurtõbi; vähem kui 1%-l uuringupopulatsioonist oli immuunpuudulikkus, 49% uuritavatest olid uuringu alguses antikehade suhtes negatiivsed ja 49% olid antikehade suhtes positiivsed. Keskmine (standardhälve) viiruskoormus oli uuringu alguses $4,71 \log_{10}$ koopiat ml-s (2,89); 27% uuritavatest oli viiruskoormus uuringu alguses $> 10^7$ (koopiat ml-s); 6,0% uuritavatest said randomeerimise ajal või pidid hakkama saama COVID-19-vastast ravi monoklonaalsete antikehadega ja nad välistati mITT ja mITT1 populatsioonide analüüsides. Peamine SARS-CoV-2 variant mõlemas ravirühmas oli delta (99%), enamasti klaad 21J.

Paxlovidi rühma ja platseeborühma demograafilised näitajad ja haiguse karakteristikud tasakaalustati uuringu alguses.

Esmase efektiivsuse määramine põhines mITT populatsioonis osalenud 754 uuritavaga tehtud plaanilisel vaheanalüüsil. Riski hinnanguline vähenemine hargnevuse suhtes oli kohandamata 95% CI korral $-6,5\%$ ($-9,3\%$, $-3,7\%$) ja kohandatud 95% CI korral $-10,92\%$, $-2,09\%$). Kahepoolne p-väärtus oli $< 0,0001$ kahepoolisel olulisuse tasemel 0,002.

Tabelis 5 on toodud mITT1 analüüsipopulatsiooni esmase tulemusnäitaja andmed täieliku andmekogumi kohta uuringu lõpus.

Tabel 5. Efektiivsuse tulemusnäitajad mittehospitalseeritud, COVID-19-ga täiskasvanutel, keda hakati ravima 5 päeva jooksul pärast sümptomite avaldumist ja kes ei saanud uuringu alguses COVID-19-vastast ravi monoklonaalsete antikehadega (mITT1 populatsioon^b)

	Paxlovid (N = 977)	Platseebo (N = 989)
COVID-19-ga seotud hospitaliseerimine või mis tahes põhjusel surm 28 päeva jooksul		
n (%)	9 (0,9%)	64 (6,5%)
Vähennemine võrreldes platseeboga ^a [95% CI], %	-5,64 (-7,31; -3,97)	
p-väärtus	< 0,0001	
Üldsuresus 28 päeva jooksul, %	0	12 (1,2%)

Lühendid: CI = (*confidence interval*) usaldusvahemik; COVID-19 = 2019. aasta koroonaviirushaigus; mITT1 = (*modified intent-to-treat*) modifitseeritud ravikavatsuslik 1 (kõik uuritavad, kes randomeeriti saama uuringuravimit ja võtsid seda vähemalt 1 annuse ja kes olid 28. päevaks käinud vähemalt 1 uuringu algusele järgneval visiidil ja kes ei saanud uuringu alguses ega pidanud saama COVID-19-vastast ravi monoklonaalsete antikehadega ja kelle ravi alustati ≤ 5 päeva jooksul pärast COVID-19 sümptomite tekkimist).

- 28 päeva jooksul hospitaliseeritud või surnud osalejate hinnanguline kumulatiivne osakaal arutati iga ravirühma jaoks Kaplani-Meieri meetodil, kus uuringu katkestamise ajal jäeti välja uuritavad, kes ei olnud 28. päeva seisuga olnud haiglaravil ega surnud.
- Analüüside andmeid uuendati pärast 133 osaleja *post-hoc* andmete eraldamist GCP (*Good Clinical Practice*, hea kliiniline tava) kvaliteediprobleemide tõttu.

Riski hinnanguline vähenemine oli -6,1% 95% CI-ga (-8,2%, -4,1%) osalejatel, kes said annuse 3 päeva jooksul pärast sümptomite tekkimist, ja -4,6% 95% CI-ga (-7,4%, -1,8%) mITT1 osalejate alamrühmas, kellele manustati ravim > 3 päeva pärast sümptomite ilmnemist.

Tulemused olid järjepidevad ka mITT ja mITT2 lõplikes analüüsipopulatsioonides. mITT analüüsipopulatsiooni kaasati kokku 1318 uuritavat. Paxlovidi rühmas oli sündmuste esinemissagedus 5/671 (0,75%) ja platseeborühmas 44/647 (6,80%).

Tabel 6. COVID-19 progresseerumine (hospitaliseerimine või surm) sümptomaatilistel täiskasvanutel, kellel on suurenenud raskeks haiguseks progresseerumise risk, kuni 28. uuringupäevani; analüüsitud mITT1 populatsioon

	Paxlovid 300 mg / 100 mg	Platseebo
Patsientide arv	N = 977	N = 989
Antikehade suhtes negatiivsed	n = 475	n = 497
Hospitaliseeritud või surnud patsiendid ^a (%)	8 (1,7%)	56 (11,3%)
Hinnanguline osakaal üle 28 päeva [95% CI], %	1,72 (0,86; 3,40)	11,50 (8,97; 14,68)
Hinnanguline vähenemine võrreldes platseeboga [95% CI]	-9,79 (-12,86; -6,72)	
Antikehade suhtes positiivsed	n = 490	n = 479
Hospitaliseeritud või surnud patsiendid ^a (%)	1 (0,2%)	8 (1,7%)
Hinnanguline osakaal pärast 28 päeva [95% CI], %	0,20 (0,03; 1,44)	1,68 (0,84; 3,33)
Hinnanguline vähenemine võrreldes platseeboga [95% CI]	-1,5 (-2,70; -0,25)	

Lühendid: CI = (*confidence interval*) usaldusvahemik; COVID-19 = 2019. aasta koroonaviirushaigus; mITT1 = (*modified intent-to-treat*) modifitseeritud ravikavatsuslik 1 (kõik uuritavad, kes randomeeriti saama uuringuravimit ja võtsid seda vähemalt 1 annuse, kes ei saanud uuringu alguses ega pidanud saama COVID-19-vastast ravi monoklonaalsete antikehadega ja kelle ravi alustati ≤ 5 päeva jooksul pärast COVID-19 sümptomite tekkimist).

Uuritav loeti seroposiitivseks, kui seroloogilise immuunanalüüsi tulemused olid positiivsed S- või N-viirusvalkude vastu suunatud peremeesantikehade suhtes.

Esitatakse osakaalude erinevus kahe ravirühma vahel ja selle 95% usaldusvahemik, mis põhineb andmete normaalsel lähendamisel.

- COVID-19-ga seotud hospitaliseerimine või surm mis tahes põhjusel.

mITT1 efektiivsuse tulemusnäitajad olid järjepidevad kõigis osalejate alarühmades, sealhulgas vanuse (≥ 65 aastat), KMI ($KMI > 25$ ja $KMI > 30$) ja diabeedi põhjal.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Paxlovidiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Nirmatrelviiri/ritonaviiri farmakokineetikat on uuritud tervetel uuritavatel ja kerge kuni mõõduka COVID-19-ga uuritavatel.

Ritonaviiri manustatakse koos nirmatrelviiriga selle farmakokineetilise toime tugevdajana, mille tulemusena saavutatakse nirmatrelviiri suurem süsteemne kontsentratsioon ja pikem poolväärtusaeg.

Kaks korda ööpäevas manustatud nirmatrelviiri/ritonaviiri korduvannuse 75 mg / 100 mg, 250 mg / 100 mg ja 500 mg / 100 mg korral näib süsteemse ekspositsiooni suurenemine tasakaalukontsentratsiooni tingimustes olevat väiksem kui annusega proportsionaalne. Mitme manustamise järel 10 päeva jooksul saavutati tasakaalukontsentratsioon 2. päeval, kusjuures akumulatsioon oli ligikaudu 2-kordne. Süsteemsed ekspositsioonid olid kõigi annuste puhul 5. ja 10. päeval sarnased.

Imendumine

Pärast nirmatrelviiri/ritonaviiri ühekordse annuse 300 mg / 100 mg suukaudset manustamist olid nirmatrelviiri C_{max} -i geomeetriline keskmine ja AUC_{inf} tasakaalukontsentratsiooni tingimustes vastavalt 2,21 $\mu\text{g/ml}$ ja 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Mediaanne aeg C_{max} -i saavutamiseni (T_{max}) oli 3,00 tundi. Lõpliku eritumise poolväärtusaja aritmeetiline keskmine oli 6,1 tundi.

Pärast nirmatrelviiri/ritonaviiri ühekordse annuse 300 mg / 100 mg suukaudset manustamist olid ritonaviiri C_{max} -i geomeetriline keskmine ja AUC_{inf} tasakaalukontsentratsiooni tingimustes vastavalt 0,36 $\mu\text{g/ml}$ ja 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Mediaanne aeg C_{max} -i saavutamiseni (T_{max}) oli 3,98 tundi. Lõpliku eritumise poolväärtusaja aritmeetiline keskmine oli 6,1 tundi.

Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Manustamine koos suure rasvasisaldusega toiduga suurendas nirmatrelviir ekspositsiooni (keskmine C_{max} suurenes ligikaudu 61% ja keskmine AUC_{last} suurenes ligikaudu 20%) võrreldes nirmatrelviiri 300 mg (2×150 mg) / ritonaviiri 100 mg tablettide koosmanustamisega tühja kõhuga.

Jaotumine

Nirmatrelviir seondub inimese plasmavalkudega ligikaudu 69% ulatuses.

Ritonaviir seondub inimese plasmavalkudega ligikaudu 98...99% ulatuses.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud, milles hinnati nirmatrelviiri ilma samaaegselt manustatava ritonaviiriga, viitavad, et nirmatrelviir metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 (CYP) 3A4 vahendusel. Samas, nirmatrelviiri koosmanustamine ritonaviiriga inhibeerib nirmatrelviiri metaboliseerumist. Plasmas oli ainus ravimpreparaadiga seotud aine muutumatul kujul nirmatrelviir. Roojas ja uriinis täheldati vähemtähtsaid oksüdatiivseid metaboliite.

In vitro uuringutes, milles kasutati inimese maksa mikrosoome, on näidatud, et CYP3A on peamine ritonaviiri metabolismis osalev isovorm, kuigi oksüdatiivse metaboliidi M-2 moodustumisele aitab kaasa ka CYP2D6.

Eritumine

Koos ritonaviiriga manustades on nirmatrelviiri peamine eritumistee neerude kaudu muutumatul kujul ravimpreparaadina. Uriini ja roojaga eritus vastavalt ligikaudu 49,6% ja 35,3% nirmatrelviiri manustatud 300 mg annusest. Nirmatrelviir oli peamine ravimiga seotud aine, kuid uriini/rooja hüdroolüüsireaktsioonides tekkis ka väheses koguses metaboliite. Plasmas oli ainus ravimiga seotud kvantifitseeritav aine muutumatul kujul nirmatrelviir.

Inimuuringud radiomärgistatud ritonaviiriga näitasid, et ritonaviiri eritumine toimus peamiselt maksa ja sapiteede kaudu. Ligikaudu 86% radiomärgistatud ravimist eritus roojaga, millest osa on eeldatavasti imendumata ritonaviir.

Erirühmad

Vanus ja sugu

Nirmatrelviiri/ritonaviiri farmakokineetikat ei ole vanuse ega soo järgi hinnatud.

Rassiline või etniline kuuluvus

Süsteemne ekspositsioon oli Jaapani päritolu uuritavatel arvuliselt väiksem, kuid see erinevus ei olnud kliiniliselt oluline võrreldes lääneriikidest pärit uuritavatega.

Neerukahjustus

Võrreldes tervete, neerukahjustuseta uuritavatega, olid kerge neerukahjustusega patsientidel nirmatrelviiri C_{max} ja AUC vastavalt 30% ja 24% suuremad, mõõduka neerukahjustusega patsientidel 38% ja 87% suuremad ning raske neerukahjustusega patsientidel 48% ja 204% suuremad.

Raske neerukahjustus, sh hemodialüüsi vajavad patsiendid

Nirmatrelviiri farmakokineetikat hinnati kerge kuni mõõduka COVID-19-ga ja raske neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min) uuritavatel, kes kas vajasid hemodialüüsi (n = 12) või ei vajanud hemodialüüsi (n = 2), pärast 300 mg / 100 mg nirmatrelviiri/ritonaviiri manustamist üks kord 1. päeval ja seejärel 150 mg / 100 mg nirmatrelviiri/ritonaviiri manustamist üks kord ööpäevas 2. kuni 5. päeval, kokku pärast 5 annuse manustamist.

4 tundi kestnud hemodialüüsi jooksul eritus hemodialüüsiga ligikaudu 6,9% nirmatrelviiri annusest. Kliirens hemodialüüsiga oli 1,83 l/h.

Populatsiooni farmakokineetika mudelil põhinevad simulatsioonid näitasid, et raske neerukahjustusega patsientidel oli ekspositsioon 1. päeval ja tasakaalukontsentratsiooni tingimustes (AUC_{0-24} ja C_{max}) pärast 300 mg / 100 mg nirmatrelviiri/ritonaviiri manustamist üks kord 1. päeval ja seejärel 150 mg / 100 mg nirmatrelviiri/ritonaviiri manustamist üks kord ööpäevas 2. kuni 5. päeval võrreldav nendel normaalse neerufunktsiooniga patsientidel täheldatuga, kes said 300 mg / 100 mg nirmatrelviiri/ritonaviiri kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul.

Maksakahjustus

Võrreldes tervete, maksakahjustuseta uuritavatega, ei olnud nirmatrelviiri farmakokineetika mõõduka maksakahjustusega uuritavatel oluliselt erinev. Mõõduka maksakahjustusega uuritavate ja normaalse maksafunktsiooniga uuritavate võrdluses oli nirmatrelviiri AUC_{inf} -i ja C_{max} -i korrigeeritud geomeetrilise keskmise suhe (90% CI) vastavalt 98,78% (70,65%; 138,12%) ja 101,96% (74,20%; 140,11%).

Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole nirmatrelviiri/ritonaviiri uuritud.

Imetavad emad

Pärast kolme nirmatrelviiri/ritonaviiri 300 mg / 100 mg annuse manustamist kaks korda ööpäevas kaheksale tervele imetavale, suure rasvasisalduse ja kõrge kalorsusega toituvale naisele, eritusid

mõlemad nii nirmatrelviir kui ka ritonaviir rinnapiima. $C_{\max}$ -i ja AUC-i hinnangulised piima ja plasma suhted olid nirmatrelviiri puhul vastavalt 0,27 ja 0,26 ning ritonaviiri puhul vastavalt 0,06 ja 0,07.

Nirmatrelviiriga/ritonaviiriga tehtud koostoimeuuringud

Nirmatrelviiri analüüsimisel ainuravimina inimese maksa mikrosoomides oli CYP3A4 nirmatrelviiri oksüdatiivse metabolismi peamine vahendaja. Ritonaviir on CYP3A inhibiitor ja suurendab nirmatrelviiri ning teiste peamiselt CYP3A vahendusel metaboliseeruvate ravimite kontsentratsiooni plasmas. Vaatamata koosmanustamisele farmakokineetilise toime tugevdaja ritonaviiriga võivad tugevad inhibiitorid ja indutseerijad muuta nirmatrelviiri farmakokineetikat.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei inhibeeri nirmatrelviir *in vitro* pöördvalt CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ega CYP1A2. *In vitro* uuringute tulemused näitasid, et nirmatrelviir võib olla CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9 indutseerija. Kliiniline olulisus ei ole teada. *In vitro* andmete põhjal on nirmatrelviiril väike potentsiaal inhibeerida BCRP-d, MATE1, MATE2K-d, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 ja OCT2. Nirmatrelviiril on kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures potentsiaal inhibeerida MDR1 ja OATP1B1.

Toimet nirmatrelviiri/ritonaviiri farmakokineetikale hinnati itrakonasooli (CYP3A inhibiitor) ja karbamasepiiniga (CYP3A indutseerija). Pärast nirmatrelviiri/ritonaviiri 300 mg / 100 mg annuse koosmanustamist karbamasepiini mitme sukaudse annusega olid nirmatrelviiri AUC_{inf} -i ja $C_{\max}$ -i kohandatud geomeetriliste keskmiste test-/referentssuhted vastavalt 44,50% ja 56,82%. Pärast nirmatrelviiri/ritonaviiri koosmanustamist itrakonasooli mitme annusega olid nirmatrelviiri AUC_{tau} ja $C_{\max}$ -i kohandatud geomeetriliste keskmiste test-/referentssuhted vastavalt 138,82% ja 118,57% võrreldes nirmatrelviiri/ritonaviiri manustamisega ainuravimina.

Nirmatrelviiri/ritonaviiri toimet teistele ravimitele hinnati midasolaami (CYP3A substraat), dabigatraani (P-gp substraat) ja rosuvastatiiniga (OATP1B1 substraat). Pärast midasolaami koosmanustamist nirmatrelviiri/ritonaviiri mitme annusega olid midasolaami AUC_{inf} -i ja $C_{\max}$ -i kohandatud geomeetriliste keskmiste test-/referentssuhted vastavalt 1430,02% ja 368,33% võrreldes midasolaami manustamisega ainuravimina. Pärast dabigatraani koosmanustamist nirmatrelviiri/ritonaviiri mitme annusega olid dabigatraani AUC_{inf} -i ja $C_{\max}$ -i kohandatud geomeetriliste keskmiste test-/referentssuhted vastavalt 194,47% ja 233,06% võrreldes dabigatraani manustamisega ainuravimina. Pärast rosuvastatiini koosmanustamist nirmatrelviiri/ritonaviiri mitme annusega olid rosuvastatiini AUC_{inf} -i ja $C_{\max}$ -i kohandatud geomeetriliste keskmiste test-/referentssuhted vastavalt 131,18% ja 212,44% võrreldes rosuvastatiini manustamisega ainuravimina.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Nirmatrelviiri ja ritonaviiri kombinatsiooniga ei ole mittekliinilisi ohutusuuringuid tehtud.

Nirmatrelviir

Korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse uuringutes nirmatrelviiri kasutamisest tulenevaid riske ei tuvastatud. Rottide fertiilsuse, embrüofetaalse arengu ega pre- ja postnataalse arengu uuringutes kõrvaltoimeid ei täheldatud. Tiinetel küülikutel läbiviidud uuring näitas loote kehakaalu vähenemist emasloomadele olulise toksilisuse puudumisel. Süsteemne ekspositsioon (AUC_{24}) küülikutel maksimaalse annuse juures, mis ei põhjastanud kõrvaltoimeid loote kehakaalule, oli hinnanguliselt ligikaudu 3 korda suurem kui ekspositsioon inimestel Paxlovidi terapeutilise soovitatava annuse korral.

Nirmatrelviiriga ei ole kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud.

Ritonaviir

Ritonaviiri korduvtoksilisuse uuringutes loomadel tuvastati peamiste sihtorganitena maks, silma võrkkest, kilpnääre ja neerud. Muutused maksas hõlmasid maksarakke, sapiteede rakke ning

fagotsüüte ja nendega kaasnes maksaensüümide aktiivsuse suurenemine. Võrkkesta pigmentepiteeli hüperplaasiat ja võrkkesta degeneratsiooni on täheldatud kõigis närilistega tehtud ritonaviiri uuringutes, kuid mitte koertel. Ultrastruktuursete uuringute põhjal võivad need võrkkesta muutused olla tekkinud sekundaarsena fosfolipidoosile. Kliinilistes uuringutes ei ole aga inimestel täheldatud ravimist tingitud muutusi silmades. Kõik kilpnäärme muutused taandusid pärast ritonaviiri võtmise lõpetamist. Kliinilised uuringud inimestel ei ole näidanud kliiniliselt olulisi muutusi kilpnäärme talitluse testides.

Rottidel täheldati neerudega seotud muutusi, sealhulgas neerutorukeste degeneratsiooni, kroonilist põletikku ja proteiinuuriat, mis peetakse seotuks liigispetsiifilise spontaanse haigestumisega. Kliinilistes uuringutes ei ole samuti täheldatud kliiniliselt olulisi neerudega seotud kõrvalekaldeid.

Genotoksilisuse uuringutes ritonaviirist põhjustatud riske ei tuvastatud. Ritonaviiri pikaajalised kartsinogeensuse uuringud hiirtel ja rottidel näitasid võimalikku tumorigeenset toimet, mis on spetsiifiline nendele liikidele ja mida ei peeta inimeste puhul oluliseks. Ritonaviir ei avaldanud toimet rottide fertiilsusele. Rottidel täheldatud arengutoksilisust (embrüoletaalsus, loodete kehakaalu vähenemine ja hilinevad luustumine ning vistseraalsed muutused, sh munandite hilinevad laskumine) esines peamiselt emasloomale toksiliste annuste puhul. Kүүлikutel esines arengutoksilisust (embrüoletaalsus, pesakondade suuruse vähenemine ning loodete kehakaalu vähenemine) emasloomale toksiliste annuste puhul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Nirmatrelviiri õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti tuum

mikrokristalliline tselluloos
laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos
kolloidne veevaba ränidioksiid
naatriumstearüülfumaraat

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos (E464)
titaandioksiid (E171)
makrogool/polüetüleenglükool (E1521)
punane raudoksiid (E172)

Ritonaviiri õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti tuum

kopovidoon
sorbitanlauraat
kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
kaltsiumvesinikfosfaat
naatriumstearüülfumaraat

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos (E464)
titaandioksiid (E171)
makrogool/polüetüleenglükool (E1521)
hüdrosüpropüültselluloos (E463)
talk (E553b)
kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

polüsorbaat 80 (E433)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Al/PVC fooliumist blistrid.

Kaks korda ööpäevas manustatava annusega blister

Pakendis on viis blistrit, neist igaüks sisaldab nelja nirmatrelviiri tabletti ja kahte ritonaviiri tabletti hommikuseks ja õhtuseks annuseks (kokku 30 tabletti).

Üks kord ööpäevas manustatava annusega blister

Pakendis on üks 11 tabletiga blister. Blister sisaldab kuut nirmatrelviiri tabletti ja viit ritonaviiri tabletti üks kord ööpäevas manustatavaks annuseks.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/22/1625/001

EU/1/22/1625/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. jaanuar 2022

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. november 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

05.2025

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.