

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paxlovid 150 mg + 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg nirmatrelviiria

Yksi valkoinen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on 150 mg nirmatrelviiria, sisältää 176 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nirmatrelviiri

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vaaleanpunainen, soikionmuotoinen, pituus noin 17,6 mm ja leveys 8,6 mm, toiselle puolelle on painettu ”PFE” ja toiselle puolelle ”3CL”.

Ritonaviiri

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Valkoiset tai luonnonvalkoiset, kapselinmuotoiset tabletit, pituus noin 17,1 mm ja leveys 9,1 mm, toiselle puolelle on painettu ”H” ja toiselle puolelle ”R9”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Paxlovid on tarkoitettu koronavirustauti 2019:n (COVID-19) hoitoon aikuisille ja vähintään 6-vuotiaille, vähintään 20 kg painaville pediatriisille potilaille, jotka eivät tarvitse lisähappea ja joilla on suurentunut riski vaikeasta COVID-19-tautiin (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun annos aikuisille on 300 mg nirmatrelviiria (kaksi 150 mg:n tablettia) ja 100 mg ritonaviiria (yksi 100 mg:n tabletti), kaikki otettuna suun kautta 12 tunnin välein 5 vuorokauden ajan.

Vähintään 6-vuotiaat, vähintään 20 kg painavat pediatriiset potilaat

Suosittelun annos vähintään 6-vuotiaille, vähintään 20 kg painaville pediatriisille potilaille esitetään alla taulukossa 1.

Taulukko 1. Suositeltu annos vähintään 6-vuotiaille, vähintään 20 kg painaville pediatriksille potilaille

Potilasjoukko	Suosittelun annos
≥ 6-vuotiaat, ≥ 40 kg painavat pediatriksiset potilaat	300 mg nirmatrelviiria (kaksi 150 mg:n tablettiä) ja 100 mg ritonaviiria (yksi 100 mg:n tabletti), kaikki otettuna suun kautta 12 tunnin välein 5 vuorokauden ajan
≥ 6-vuotiaat, ≥ 20 – < 40 kg painavat pediatriksiset potilaat	150 mg nirmatrelviiria (yksi 150 mg:n tabletti) ja 100 mg ritonaviiria (yksi 100 mg:n tabletti), kaikki otettuna suun kautta 12 tunnin välein 5 vuorokauden ajan

Erityishuomio vähintään 6-vuotiaille, vähintään 20 kg mutta alle 40 kg painaville pediatriksille potilaille

Vähintään 6-vuotiaille, vähintään 20 kg mutta alle 40 kg painaville pediatriksille potilaille on erityinen pakkaus. Tämä pakkaus sisältää 5 läpipainopakkausta, joissa on kaksi erillistä osaa, joista kumpikin sisältää yhden nirmatrelviiritabletin ja yhden ritonaviiritabletin otettavaksi 12 tunnin välein.

Paxlovid on annettava mahdollisimman pian COVID-19-diagnoosin jälkeen ja 5 vuorokauden sisällä oireiden alkamisesta. Koko 5 vuorokauden hoitokuurin suorittaminen loppuun on suositeltavaa, vaikka potilas tarvitsisi sairaalahoitoa vaikeasta tai kriittisestä COVID-19:n vuoksi sen jälkeen, kun hoito tällä lääkevalmisteella on aloitettu.

Jos potilas unohtaa annoksen 8 tunnin sisällä tavallisesta ottoajankohdasta, potilaan pitää ottaa se mahdollisimman pian ja jatkaa normaalia annosteluohjelmaa. Jos potilas unohtaa annoksen yli 8 tunnin ajan, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta ja sen sijaan hänen pitää ottaa seuraava annos tavalliseen aikaan. Potilaan ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta korvatakseen unohtamansa annoksen.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] $\geq 60 - < 90$ ml/min) sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR $\geq 30 - < 60$ ml/min) tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min, mukaan lukien hemodialyysihoidon saavat loppuvaiheen munuaissairautta [ESRD] sairastavat potilaat) sairastavien aikuispotilaiden annosta pitää pienentää taulukon 2 mukaisesti liiallisen altistuksen välttämiseksi. Hoitoa pitää antaa 5 päivän ajan joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä. Niinä päivinä, jolloin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat saavat hemodialyysihoidon, annos pitää antaa hemodialyysin jälkeen (ks. kohta 5.2).

Taulukko 2. Suositeltu annos ja hoito-ohjelma munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille

Munuaisten toiminta	Hoitopäivät	Annos ja antotiheys
Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR $\geq 30 - < 60$ ml/min)	Päivät 1–5	150 mg nirmatrelviiria (yksi 150 mg:n tabletti) ja 100 mg ritonaviiria (yksi 100 mg:n tabletti) 12 tunnin välein
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min), mukaan lukien hemodialyysihoidon tarvitsevat	Päivä 1	300 mg nirmatrelviiria (kaksi 150 mg:n tablettiä) ja 100 mg ritonaviiria (yksi 100 mg:n tabletti) yhden kerran
	Päivät 2–5	150 mg nirmatrelviiria (yksi 150 mg:n tabletti) ja 100 mg ritonaviiria (yksi 100 mg:n tabletti) kerran päivässä

Lyhenne: eGFR = glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus.

Erityishuomio potilaille, joilla on KESKIVAIKEA munuaisten vajaatoiminta

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on erityinen pakkaus. Tämä pakkaus sisältää 5 läpipainopakkausta, joissa on kaksi erillistä osaa, joista kumpikin sisältää yhden nirmatrelviiritabletin ja yhden ritonaviiritabletin otettavaksi 12 tunnin välein.

Erityishuomio potilaille, joilla on VAIKEA munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on erityinen pakkaus. Tämä pakkaus sisältää 1 läpipainopakkauksen, jossa on yksi erillinen osa, joka sisältää kaksi nirmatrelviiritablettia ja yhden ritonaviiritabletin otettavaksi kerran päivänä 1, sekä neljä muuta erillistä osaa, joista kukin sisältää yhden nirmatrelviiritabletin ja yhden ritonaviiritabletin otettavaksi kerran päivässä päivinä 2–5.

Vaikka nirmatrelviirin/ritonaviirin turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriassa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, vähintään 6-vuotiaiden, vähintään 40 kg painavien, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien pediatrien potilaiden annosten pienentämiseksi tulee käyttää saman vaikeusasteen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuisille suositeltua annosta (ks. taulukko 2) (ks. kohta 5.2).

Alle 40 kg painavien, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien pediatrien potilaiden annosta ei ole määritetty.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä (Child-Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Paxlovid-valmistetta ei tule käyttää vaikeasta (Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Vaikeasti immuunipuutteiset potilaat

Tiedot vaikeasti immuunipuutteisista henkilöistä ovat suppeat. Hoidon 10 päivän kesto voi auttaa pienentämään virologisen uusiutumisen (rebound) riskiä potilailla, joiden immunitetti on vaikeasti lamaantunut (esim. aktiivinen hematologinen syöpä, hematopoieettinen kantasolusiirto, CAR-T-soluhoido tai B-soluvajetta aiheuttavat hoidot) (ks. kohta 5.1).

Samanaikainen hoito ritonaviiria tai kobisistaattia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Potilaat, joilla on diagnosoitu HIV-infektio tai C-hepatiitti-infektio ja jotka saavat lisäksi ritonaviiri- tai kobisistaattihoitoa, jatkavat hoitoaan määräyksen mukaan.

Pediatriset potilaat

Paxlovid-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaiden tai alle 20 kg painavien pediatrien potilaiden hoidossa ei ole osoitettu.

Vähintään 6-vuotiaiden, vähintään 20 kg painavien pediatrien potilaiden annostus perustuu pediatriasta tutkimuksesta saatuihin tuloksiin (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

Nirmatrelviiri on otettava yhdessä ritonaviirin kanssa. Jos nirmatrelviiria ei oteta oikein ritonaviirin kanssa, vaikuttavan aineen pitoisuus plasmassa ei riitä saavuttamaan haluttua terapeuttista vaikutusta.

Tämä lääkevalmiste voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Tabletit pitää niellä kokonaisina eikä niitä pidä pureskella, rikkoa eikä murskata, koska tietoja ei ole tällä hetkellä saatavilla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Alla luetellut lääkevalmisteet on tarkoitettu ohjeeksi eikä niitä pidetä täydellisenä luettelona kaikista lääkeaineista, jotka ovat vasta-aiheisia Paxlovid-valmisteen kanssa.

Sellaiset lääkevalmisteet, joiden puhdistuma on erittäin riippuvaista CYP3A:sta ja joiden kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa liittyy vakavia ja/tai henkeä uhkaavia reaktioita.

- Alfa1-adrenoreseptorin antagonistit: alfutsosiini
- Antianginaaliset lääkkeet: ranolatsiini
- Rytmihäiriölääkkeet: dronedaroni, propafenoni, kinidiini
- Syöpälääkkeet: neratinibi, venetoklaksi
- Kihtilääkkeet: kolkisiini
- Antihistamiinit: terfenadiini
- Psykoosilääkkeet/neuroleptit: lurasidoni, pimotsidi, ketiapiini
- Eturauhasen liikakasvun hoitoon tarkoitettut lääkkeet: silodosiini
- Sydän- ja verisuonitautien hoitoon tarkoitettut lääkkeet: eplerenoni, ivabradiini
- Ergotjohdannaiset: dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergometriini
- Ruoansulatuskanavan motiliteettia muuntavat aineet: sisapridi
- Immuunisalpaajat: vokloporiini
- Lipidejä muuntavat aineet:
 - o HMG Co-A-reduktaasin estäjät: lovastatiini, simvastatiini
 - o Mikrosomaalisen triglyseridikuljetusproteiinin (MTTP) estäjä: lomitapidi
- Migreenilääkkeet: eletriptaani
- Mineralokortikoidireseptorin antagonistit: finerenoni
- Neuropsykiatriset lääkeaineet: karipratsiini
- Opioidiantagonistit: naloksegori
- PDE5:n estäjät: avanafiili, sildenafili, tadalafili, vardenafiili
- Sedatiivit/unilääkkeet: kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratssepaami, suun kautta otettava midatsolaami ja triatsolaami
- Vasopressiiniantagonistit: tolvaptani

Sellaiset lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita CYP3A:n indusioijia, jolloin huomattavasti pienentyneisiin nirmatrelviirin ja ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa voi liittyä virologisen vasteen mahdollinen häviäminen ja mahdollinen resistenssi.

- Antibiootit: rifampisiini, rifapentiini
- Syöpälääkkeet: apalutamidi, entsalutamidi
- Antikonvulsiiiviset lääkkeet: karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, primidoni
- CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) -proteiinin tehostajat: lumakaftori/ivakaftori
- Rohdosvalmisteet: mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

Paxlovid-valmisteen käyttöä ei voida aloittaa heti sen jälkeen, kun CYP3A4:n indusioijien käyttö on keskeytetty. Tämä johtuu hiljattain keskeytetyn CYP3A4:n indusioijan vaikutuksen lakkaamisen viiveestä (ks. kohta 4.5).

Ottaen huomioon hiljattain keskeytetyn CYP3A:n indusioijan vaikutuksen lakkaamisen viiveen sekä sen, että Paxlovid-hoito pitää aloittaa viiden päivän kuluessa oireiden alkamisesta, Paxlovid-hoidon sopivan aloitusajan määrittämiseksi on harkittava monialaista toimintamallia (jolloin määritykseen osallistuu esimerkiksi lääkäreitä ja kliinisen farmakologian asiantuntijoita).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa aiheutuva vakavien haittavaikutusten riski

Lääkeaineiden yhteisvaikutusten hallinta suuren riskin COVID-19-potilailla, jotka saavat samanaikaisesti useita lääkkeitä, voi olla monimutkaista ja vaatia syvällistä ymmärrystä kaikkien sellaisten yhteisvaikutusten luonteesta ja merkityksestä, joita samanaikaisesti käytettäviin lääkkeisiin liittyy. Joidenkin potilaiden kohdalla lääkeaineiden yhteisvaikutusten hallitsemiseksi on harkittava monialaista toimintamallia (jolloin yhteisvaikutusten hallintaan osallistuu esimerkiksi lääkäreitä ja klinisen farmakologian asiantuntijoita), erityisesti silloin, jos samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden käyttö keskeytetään tai niiden annosta pienennetään tai jos haittavaikutusten seuraaminen on välttämätöntä.

Paxlovid-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Paxlovid-valmiste on CYP3A:n estäjä. Jos sen käyttö aloitetaan potilaalle, joka käyttää CYP3A:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita, tai jos CYP3A:n välityksellä metaboloituvan lääkevalmisteen käyttö aloitetaan potilaalle, joka jo käyttää Paxlovid-valmistetta, CYP3A:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuus plasmassa voi nousta (ks. kohta 4.5).

Paxlovid-valmisteen antaminen yhdessä kalsineuriinin estäjien ja mTORin estäjien kanssa

Samanaikaisen annon monimutkaisuuden hallitseminen edellyttää moniammatillisen ryhmän (johon kuuluu lääkäreitä, immuunisalpaajahoidon asiantuntijoita ja/tai klinisen farmakologian asiantuntijoita) kuulemista veren immuunisalpaajapitoisuuden tarkassa ja säännöllisessä seurannassa sekä immuunisalpaaja-annoksen säätämisessä viimeisimmän ohjeistuksen mukaisesti (katso kohta 4.5).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Paxlovid-valmisteseen

CYP3A:ta estävän lääkevalmisteen käytön aloittaminen voi suurentaa Paxlovid-valmisteen pitoisuutta, ja CYP3A:ta indusoivan lääkevalmisteen käytön aloittaminen voi pienentää Paxlovid-valmisteen pitoisuutta.

Tällaisista yhteisvaikutuksista voi aiheutua

- samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen lisääntyneen altistuksen vuoksi kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia, joihin liittyy vaikea-asteisia, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia tapahtumia
- lisääntyneen Paxlovid-altistuksen vuoksi kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia
- Paxlovid-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen häviäminen ja mahdollinen virusresistenssin kehittyminen.

Ks. taulukosta 3 lääkevalmisteet, joiden samanaikainen käyttö nirmatrelviirin ja ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista ja mahdollisesti merkittävät yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden lääkevalmisteiden kanssa pitää ottaa huomioon ennen Paxlovid-hoitoa ja sen aikana; samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet pitää tarkistaa uudelleen Paxlovid-hoidon aikana, ja potilasta pitää seurata samanaikaisesti käytettäviin lääkevalmisteisiin liittyvien haittavaikutusten havaitsemiseksi.

Yliherkkyysoireet

Paxlovid-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu anafylaksiaa, yliherkkyysoireita ja vakavia ihoreaktioita (mukaan lukien toksista epidermaalista nekrolyysiä ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää) (ks. kohta 4.8). Jos kliinisesti merkittävän yliherkkyysoireen tai anafylaksian oireita ja löydöksiä ilmenee, keskeytä tämän lääkevalmisteen käyttö heti ja aloita asianmukainen lääkehoito ja/tai tukihoito.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Farmakokineettistä ja kliinistä tietoa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole. Tämän vuoksi tätä lääkevalmistetta ei tule käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksatoksisuus

Ritonaviiria saaneilla potilailla on esiintynyt kohonneita maksan transaminaasipitoisuuksia, kliinistä hepatiittia ja ikterusta. Tätä lääkevalmistetta on siksi annettava varoen, jos potilaalla on ennestään maksasairaus, maksaentsyymien poikkeavuuksia tai hepatiitti.

Kohonnut verenpaine

Paxlovid-hoidon aikana on raportoitu hypertensiota; yleensä tapaukset eivät ole olleet vakavia ja ne ovat olleet ohimeneviä. Erityistä huomiota, mukaan lukien verenpaineen säännöllinen seuranta, on kiinnitettävä etenkin iäkkäisiin potilaisiin, koska heillä on suurentunut vakavien hypertensioon liittyvien komplikaatioiden riski.

HIV-1-infektion resistenssin kehittymisen riski

Koska nirmatrelviiri annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, voi olla olemassa riski, että HIV-1 muuttuu resistentiksi HIV-proteaasin estäjille henkilöillä, joilla on hallitsematon tai diagnosoimaton HIV-1-infektio.

Apuaineet

Laktoosi

Nirmatrelviiritabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Nirmatrelviiri- ja ritonaviiritabletit sisältävät molemmat alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Paxlovid-valmisteeseen

Nirmatrelviiri ja ritonaviiri ovat CYP3A:n substraatteja.

Paxlovid-valmisteen samanaikainen käyttö CYP3A:ta indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi pienentää nirmatrelviirin ja ritonaviirin pitoisuuksia plasmassa ja vähentää Paxlovid-valmisteen terapeutista vaikutusta.

Paxlovid-valmisteen samanaikainen käyttö CYP3A4:ää estävien lääkevalmisteiden kanssa voi suurentaa nirmatrelviirin ja ritonaviirin pitoisuuksia plasmassa.

Paxlovid-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A4:n substraatteina toimivat lääkevalmisteet

Paxlovid (nirmatrelviiri + ritonaviiri) on voimakas CYP3A:n estäjä, joten se suurentaa sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A:n välityksellä. Nirmatrelviirin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma on erittäin riippuvainen CYP3A:sta ja joiden kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa liittyy vakavia ja/tai henkeä uhkaavia tapahtumia, on vasta-aiheista (ks. taulukko 3). Muiden sellaisten

CYP3A4:n substraattien samanaikaista käyttöä, joista voi aiheutua mahdollisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia (ks. taulukko 3), tulee harkita vain, jos hyödyt ovat riskejä suuremmat.

CYP2D6:n substraatteina toimivat lääkevalmisteet

In vitro -tutkimusten perusteella ritonaviirilla on suuri affiniteetti useille sytokromi P450 (CYP) -isomuodoille, ja se voi estää oksidaatiota seuraavassa järjestyksessä: CYP3A4 > CYP2D6. Paxlovid-valmisteen samanaikainen käyttö CYP2D6:n substraattien kanssa voi suurentaa CYP2D6:n substraattina toimivan lääkeaineen pitoisuutta.

P-glykoproteiinin substraatteina toimivat lääkevalmisteet

Paxlovid-valmisteella on myös suuri affiniteetti P-glykoproteiinille (P-gp), ja se estää tätä kuljetusproteiinia, joten samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Lääkkeen turvallisuutta ja tehoa on seurattava tarkasti. Seurannan perusteella voidaan pienentää annosta tai välttää samanaikaista käyttöä.

Paxlovid-valmiste voi indusoida glukuronidaation ja oksidaation seuraavien toimesta: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19, näin ollen se voi lisätä joidenkin näiden reittien metaboloimien lääkevalmisteiden biotransformaatiota, ja voi johtaa alentuneeseen systeemiseen altistumiseen sellaisille lääkevalmisteille, mikä voisi vähentää tai lyhentää niiden terapeuttista vaikutusta.

In vitro -tutkimusten perusteella nirmatrelviiri saattaa estää MDR1:n ja OATP1B1:n toimintaa kliinisesti merkityksellisissä pitoisuuksissa.

Paxlovid-valmisteella tehty lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimukset osoittavat, että lääkeaineiden yhteisvaikutukset johtuvat ensisijaisesti ritonaviirista. Näin ollen ritonaviiriin liittyvät lääkeaineiden yhteisvaikutukset ovat sovellettavissa Paxlovid-valmisteeseen.

Taulukossa 3 luetellut lääkevalmisteet on tarkoitettu ohjeeksi, eikä niiden katsota olevan täydellisiä luetteloita kaikista lääkevalmisteista, jotka ovat vasta-aiheisia tai joilla voi olla yhteisvaikutuksia nirmatrelviirin ja ritonaviirin kanssa.

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C _{max} -muutos)	Kliiniset kommentit
Alfa ₁ -adrenoreseptorin antagonistit	↑ Alfutsosiini	Alfutsosiinin suurentuneesta pitoisuudesta plasmassa voi aiheutua vaikea-asteista hypotensiota ja se on näin ollen vasta-aiheinen (katso kohta 4.3).
	↑ Tamsulosiini	Tamsulosiini metaboloituu laajalti pääasiassa CYP3A4:n ja CYP2D6:n vaikutuksesta; ritonaviiri estää niitä kumpaakin. Vältä samanaikaista käyttöä Paxlovid-valmisteen kanssa.
Amfetamiinijohdannaiset	↑ Amfetamiini	Retroviruslääkkeenä aiemman käytön mukaisesti suurena annoksena annettu ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan amfetamiinin ja sen johdannaisten pitoisuuksia. Haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti Paxlovid-valmisteen kanssa.

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
Kipulääkkeet	↑Buprenorfiini (57 %, 77 %)	Buprenorfiinin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksien suurenemiset plasmassa eivät johtaneet kliinisesti merkittäviin farmakodynaamisiin muutoksiin opioideille toleranttien potilaiden populaatiossa. Buprenorfiiniannoksen muuttaminen ei näin ollen ehkä ole välttämätöntä, kun nämä kaksi annetaan yhdessä.
	↑Fentanyyli ↑Oksikodoni	Ritonaviiri estää CYP3A4:ää ja näin ollen sen odotetaan suurentavan huumaavien kipulääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Jos samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on tarpeen, harkitse näiden huumaavien kipulääkkeiden annoksen pienentämistä ja seuraa terapeuttisia vaikutuksia ja haittavaikutuksia (mukaan lukien hengityslama) huolellisesti. Katso lisätietoja kyseisen valmisteen valmisteyhteenvedosta.
	↓Metadoni (36 %, 38 %)	Metadoniannoksen suurentaminen voi olla välttämätöntä, kun sitä käytetään yhdessä farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa, koska glukuronidaatio indusoituu. Seuraa metadonihoitoa saavia potilaita tarkoin vieroitusoireiden varalta. Annoksen muuttamista on harkittava perustuen potilaan kliiniseen vasteeseen metadonihoidolle.
	↓Morfiini	Morfiinin määrät voivat laskea, koska farmakokineettisenä tehostajana, samanaikaisesti käytetty ritonaviiri indusoi glukuronidaatiota.
	↑Petidiini	Samanaikainen käyttö voi voimistaa tai pidentää opioidien vaikutuksia. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, harkitse petidiiniannoksen pienentämistä. Mahdollisen hengityslaman ja sedaation seuranta on tarpeen.
	↓Piroksikaami	Piroksikaamialtistuksen väheneminen Paxlovidin aiheuttaman CYP2C9-induktion vuoksi.
Antianginaaliset lääkkeet	↑Ranolatsiini	Ranolatsiinin pitoisuuksien odotetaan suurenevan johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä. Samanaikainen käyttö ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
Rytmihäiriölääkkeet	↑Amiodaroni ↑Flekainidi	Koska amiodaroni- tai flekainidialtistus ja siten myös niihin liittyvät haittavaikutukset voivat lisääntyä huomattavasti, niitä ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei yhteiskäyttöä voida ohjata turvallisesti moniammatillisen konsultaation avulla.
	↑Digoksiini	Tämä yhteisvaikutus voi johtua farmakokineettisenä tehostajana annetun ritonaviirin aikaansaaman P-gp-välitteisen digoksiinin ulospumppauksen muuttumisesta. Digoksiinin pitoisuuden odotetaan suurenevan. Seuraa digoksiinin pitoisuutta (jos mahdollista) sekä digoksiinin turvallisuutta ja tehoa.
	↑Disopyramidi	Ritonaviiri voi nostaa disopyramidin pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa haittavaikutusten, kuten sydämen rytmihäiriöiden, riskin suurenemiseen. On syytä olla varovainen, ja disopyramidin terapeuttisen pitoisuuden seuranta on suositeltavaa, jos mahdollista.
	↑Dronedaroni, ↑Propafenoni, ↑Kinidiini	Ritonaviirin samanaikaisesta käytöstä seuraa todennäköisesti dronedaronin, propafenonin ja kinidiinin suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Astmalääkkeet	↓Teofylliini (43 %, 32 %)	Teofylliinin annosta on ehkä lisättävä, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, tämä johtuu CYP1A2-entsyymin induktiosta.
Syöpälääkkeet	↑Abemasiklibi	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A4:n estymisestä. Abemasiklibin ja Paxlovid-valmisteen samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, katso annoksen muuttamista koskevat suositukset abemasiklibin valmisteyhteenvedosta. Seuraa abemasiklibiin liittyviä haittavaikutuksia.
	↑Afatinibi	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen siitä, että ritonaviiri estää rintasyöpäresistenssiproteiinia (BCRP) ja akuuttia P-gp:tä. AUC:n ja C _{max} :n suurenemisen määrä riippuu ritonaviirin annon ajoituksesta. On oltava varovainen käytettäessä afatinibia Paxlovid-valmisteen kanssa (ks. afatinibin valmisteyhteenvedo). Seuraa afatinibiin liittyviä haittavaikutuksia.

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
	↑Apalutamidi	Apalutamidi on kohtalainen tai voimakas CYP3A4:n indusoija ja tämä voi johtaa alentuneeseen nirmatrelviiri/ritonaviiri-altistukseen ja virologisen vasteen menetykseen. Lisäksi apalutamidin pitoisuudet seerumissa voivat suurentua, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, mikä voi johtaa vakaviin haittatapahtumiin, kuten kouristuskohtaukseen. Paxlovid-valmisteen samanaikainen käyttö apalutamidin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↑Seritinibi	Seritinibin pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n ja P-gp:n estymisestä. On oltava varovainen käytettäessä seritinibiä Paxlovid-valmisteen kanssa. Katso annoksen muuttamista koskevat suositukset seritinibin valmisteyhteenvedosta. Seuraa seritinibiin liittyviä haittavaikutuksia.
	↑Dasatinibi, ↑Nilotinibi, ↑Vinblastiini, ↑Vinkristiini	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, mikä voi johtaa vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuuden suurenemiseen.
	↑Enkorafenibi ↑Ivosidenibi	Enkorafenibin tai ivosidenibin pitoisuudet seerumissa voivat suurentua, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, mikä voi suurentaa toksisuuden riskiä, mukaan lukien vakavien haittatapahtumien riski, kuten QT-ajan piteneminen. Vältä enkorafenibin tai ivosidenibin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä. Jos hyödyn katsotaan olevan riskiä suurempi ja ritonaviiria on käytettävä, potilaiden turvallisuutta on seurattava huolellisesti.
	Entsalutamidi	Entsalutamidi on voimakas CYP3A4:n indusoija, joten sen käyttö voi johtaa Paxlovid-altistuksen pienenemiseen, virologisen vasteen mahdolliseen menetykseen ja mahdolliseen resistenssiin. Entsalutamidin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
	↑Fostamatinibi	Fostamatinibin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa voi suurentaa altistumista fostamatinibin metaboliitille, R406:lle, mikä johtaa annosriippuvaisiin haittatapahtumiin, kuten hepatotoksisuus, neutropenia, hypertensio tai ripuli. Jos sellaisia tapahtumia ilmenee, katso annoksen pienentämistä koskevia suosituksia fostamatinibin valmisteyhteenvedosta.
	↑Ibrutinibi	Ibrutinibin pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä, mikä johtaa toksisuusriskin, mukaan lukien tuumorilyysioireyhtymän riski, suurenemiseen. Ibrutinibin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan olevan riskiä suurempi ja ritonaviiria on käytettävä, pienennä ibrutinibiannos 140 mg:aan ja seuraa potilaita huolellisesti toksisuuden varalta.
	↑Neratinibi	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A4:n estymisestä. Neratinibin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista johtuen vakavista ja/tai hengenvaarallisista mahdollisista reaktioista, kuten hepatotoksisuus (ks. kohta 4.3).
	↑Venetoklaksi	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä. Tämä johtaa tuumorilyysioireyhtymän suurentuneeseen riskiin annosta aloitettaessa ja annoksen suurentamisvaiheessa ja on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3 ja venetoklaksin valmisteyhteenvedo). Niiden potilaiden tapauksessa, jotka ovat suorittaneet loppuun annoksen suurentamisvaiheen ja joiden päivittäinen venetoklaksiannos on vakio, pienennä venetoklaksiannos 100 mg:aan tai sitä pienemmäksi (tai pienennä sitä ainakin 75 %, jos annos on jo muutettu muista syistä), kun sitä käytetään voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa.
Antikoagulantit	↑Apiksabaani	P-gp:tä sekä voimakkaasti CYP3A4:ää estävät valmisteet suurentavat apiksabaanipitoisuutta veressä ja suurentavat verenvuotoriskiä.

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
		Annostussuositukset käytettäessä apiksabaania yhdessä Paxlovid-valmisteen kanssa riippuvat apiksabaanin annoksesta. Käytettäessä apiksabaaniannoksia 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa päivässä pienennä apiksabaaniannosta 50 %. Jos potilaan apiksabaaniannos on jo 2,5 mg kaksi kertaa päivässä, vältä samanaikaista käyttöä Paxlovid-valmisteen kanssa.
	↑Dabigatraani (94 %, 133 %)*	Paxlovid-valmisteen samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan dabigatranin pitoisuutta, mikä suurentaa verenvuotoriskiä. Pienennä dabigatraninannosta tai vältä samanaikaista käyttöä.
	↑Rivaroksabaani (153 %, 53 %)	CYP3A:n ja P-gp:n esto johtaa suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa ja rivaroksabaanin farmakodynaamisiin vaikutuksiin, jotka voivat johtaa verenvuotoriskin suurenemiseen. Näin ollen Paxlovid-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat rivaroksabaania.
	Varfariini, ↑↓S-varfariini (9 %, 9 %), ↓↔R-varfariini (33 %)	CYP1A2:n ja CYP2C9:n induktio johtaa R-varfariinimäärien pienemiseen, kun taas vain vähän farmakokineettistä vaikutusta havaitaan S-varfariinin tapauksessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Pienentyneet R-varfariinimäärät voivat johtaa antikoagulaation vähentymiseen, joten antikoagulaatioparametrien seuraamista suositellaan kun varfariinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
Antikonvulsiiiviset lääkkeet	Karbamatsepiini*, Fenobarbitaali, Fenytoiini, Primidoni	Karbamatsepiini pienentää nirmatrelviirin AUC-arvoa 55 % ja C _{max} -arvoa 43 %. Fenobarbitaali, fenytoiini ja primidoni ovat voimakkaita CYP3A4:n indusioijia ja tämä voi johtaa alentuneeseen nirmatrelviiri- ja ritonaviirialtistukseen ja virologisen vasteen menetykseen. Karbamatsepiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin ja primidonin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↑Klonatsepaami	Klonatsepaamin annosta voi olla tarpeen pienentää, kun sitä käytetään yhdessä Paxlovid-valmisteen kanssa, ja kliinistä seurantaa suositellaan.

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
	↓Divalproeksi, Lamotrigiini	Farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri indusoi CYP2C9:n aikaansaamaa oksidaatiota ja glukuronidaatiota ja näin ollen sen odotetaan pienentävän antikonvulsiivisten lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Seerumissa olevien määrien tai hoitovasteen vaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
Infektiolääkkeet	↑ Ketokonatsoli (3,4-kertainen, 55 %)	Ritonaviiri estää ketokonatsolin CYP3A-välitteistä metaboliaa. Koska ruoansulatuskanavan ja maksan haittavaikutuksien ilmaantuvuus on suurentunut, ketokonatsolin annoksen pienentäminen on harkittava, kun sitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
Masennuslääkkeet	↑Amitriptyliini, Fluoksetiini, Imipramiini, Nortriptyliini, Paroksetiini, Sertraliini	Retroviruslääkkeenä aiemman käytön mukaisesti suurena annoksena annettu ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan imipramiinin, amitriptyliinin, nortriptyliinin, fluoksetiinin, paroksetiinin tai sertraliinin pitoisuuksia. Hoitovasteen ja haittavaikutusten tarkkaa seurantaa suositellaan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti retroviruslääkkeenä käytettyjen ritonaviiriannosten kanssa.
Kihti­lääkkeet	↑Kolkisiini	Kolkisiinin pitoisuuksien odotetaan suurenevan kun kolkisiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita lääkeaineiden yhteisvaikutuksia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu kolkisiinilla ja ritonaviirilla (CYP3A4:n ja P-gp:n estyminen). Kolkisiinin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HCV-viruslääkkeet	↑Glekapreviiri/pibrentasviiri	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta P-gp:n, BCRP:n ja OATP1B:n estymisestä. Glekapreviirin/pibrentasviirin ja Paxlovid-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella johtuen ALAT-arvojen suurenemisen suurentuneesta riskistä glekapreviirialtistuksen kasvaessa.

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
	↑Sofosbuviri/velpatasviri/voksilapreviri	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta OATP1B:n estymisestä. Sofosbuvirin/velpatasviriin/voksilapreviriin ja Paxlovid-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Katso lisätietoja sofosbuviriin/velpatasviriin/voksilapreviriin valmisteyhteenvedosta.
Antihistamiinit	↑Feksofenadiini	Ritonaviiri voi muuttaa P-gp-välitteistä feksofenadiinin ulospumppausta, kun sitä käytetään farmakokinetiikan tehostajana, mikä johtaa feksofenadiinin pitoisuuksien suurenemiseen.
	↑Loratadiini	Farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri estää CYP3A:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan loratadiinin pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, kun loratadiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
	↑Terfenadiini	Terfenadiinin lisääntynyt pitoisuus plasmassa. Koska tämän aineen aiheuttama vakavien rytmihäiriöiden riski suurenee, samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HIV-lääkkeet	↑Biktegraviiri/ ↔Emtrisitabiini/ ↑Tenofoviiri	Ritonaviiri voi suurentaa huomattavasti biktegraviirin pitoisuutta plasmassa estämällä CYP3A:ta. Ritonaviirin odotetaan lisäävän tenofoviirialafenamidin imeytymistä estämällä P-gp:tä ja suurentamalla siten tenofoviirin systeemistä pitoisuutta.
	↑Efavirensi (21 %)	Haittavaikutuksia (esim. heitehuimaus, pahoinvointi, parestesia) ja poikkeavia laboratorioarvoja (maksaentsyymit koholla) on havaittu useammin, kun efavirensiä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Katso lisätietoja efavirensin valmisteyhteenvedosta.
	↑Maraviroki (161 %, 28 %)	Ritonaviiri suurentaa maravirokin määriä seerumissa, mikä johtuu CYP3A:n estymisestä. Maraviroki voidaan antaa ritonaviirin kanssa maravirokialtistumisen suurentamiseksi. Katso lisätietoja maravirokin valmisteyhteenvedosta.
	↓Raltegraviiri (16 %, 1 %)	Ritonaviirin käyttö yhdessä raltegraviirin kanssa johtaa raltegraviirin tasojen vähäiseen pienenemiseen.

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
	↓Tsidovudiini (25 %, ei määritetty)	Ritonaviiri voi indusoida tsidovudiinin glukuronidaation, mikä johtaa tsidovudiinin määrien vähäiseen pienenemiseen. Annoksen muuttamisen ei pitäisi olla tarpeen.
Infektiolääkkeet	↓Atovakvoni	Farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri indusoi glukuronidaatiota ja näin ollen sen odotetaan pienentävän atovakvonin pitoisuuksia plasmassa. Seerumissa olevien määrien tai terapeuttisten vaikutusten huolellista seuranta suositellaan, kun atovakvonia annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
	↑Bedakiliini	Mitään yhteisvaikutustutkimusta ei ole saatavilla pelkästään ritonaviirille. Koska on olemassa bedakiliiniin liittyvien haattatapahtumien riski, samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyöty on suurempi kuin riski, bedakiliinin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa on tehtävä varoen. Useammin tehtyä sydänsähkökäyrän seuraamista ja transaminaasien seuraamista suositellaan (ks. bedakiliinin valmisteyhtenveto).
	↑Klaritromysiini (77 %, 31 %), ↓14-OH klaritromysiinin metaboliitti (100 %, 99 %)	Koska klaritromysiinillä on suuri terapeuttinen ikkuna, annoksen pienentämisen ei pitäisi olla tarpeen potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Yli 1 g:n päiväannoksia klaritromysiiniä ei pidä antaa farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa. Jos potilailla on munuaisten vajaatoimintaa, on harkittava klaritromysiiniannoksen pienentämistä: potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min, annosta on pienennettävä 50 % (ks. kohta 4.2 vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaiden osalta).

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
	Delamanidi	Mitään yhteisvaikutustutkimusta ei ole saatavilla pelkästään ritonaviirille. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa delamanidia annettiin 100 mg kahdesti päivässä ja lopinaviiria 400 mg ja ritonaviiria 100 mg kahdesti päivässä 14 päivän ajan, delamanidin metaboliitin, DM-6705:n altistus oli lisääntynyt 30 %. Koska on olemassa DM-6705:een liittyvä QTc-ajan pidentymisen riski, jos delamanidin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa katsotaan välttämättömäksi, suositellaan hyvin usein tehtävää EKG-seurantaa koko Paxlovid-hoitojakson ajan (ks. kohta 4.4 ja delamanidin valmisteyhteenveto).
	↑Erytromysiini, ↑Itrakonatsoli*	Itrakonatsoli suurentaa nirmatreleviirin AUC-arvoa 39 % ja C _{max} -arvoa 19 %. Farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri estää CYP3A4:ää ja näin ollen sen odotetaan suurentavan itrakonatsolin ja erytromysiinin pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, kun erytromysiiniä tai itrakonatsolia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
	↑Fusidiinihappo (systeeminen antoreitti)	Koska fusidiinihappoaltistus (systeeminen antoreitti) ja siihen liittyvät haittavaikutukset voivat lisääntyä huomattavasti, fusidiinihappoa ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei käyttöä voida ohjata turvallisesti moniammatillisen konsultaation avulla.
	↑Rifabutiini (4-kertainen, 2,5-kertainen), ↑25-O-desasetyylirifabutiinimetaboliitti (38-kertainen, 16-kertainen)	Rifabutiinialtistuksen odotetaan suurenevan ritonaviirin CYP3A4:ää estävän vaikutuksen vuoksi. Moniammatillisen ryhmän kuulemista suositellaan ohjaamaan turvallista samanaikaista antoa ja rifabutiiniannoksen pienentämisen tarvetta.

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
	Rifampisiini, Rifapentiini	Rifampisiini ja rifapentiini ovat voimakkaita CYP3A4:n indusioijia ja tämä voi johtaa alentuneeseen nirmatrelviiri- ja ritonaviirialtistukseen, virologisen vasteen menetykseen ja mahdolliseen resistenssiin. Rifampisiinin tai rifapentiinin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	Sulfametoksatsoli/trimetopriimi	Sulfametoksatsolin/trimetopriimin annoksen muuttamisen samanaikaisesti käytetyn ritonaviirihoidon kanssa ei pitäisi olla tarpeen.
	↓Vorikonatsoli (39 %, 24 %)	Vorikonatsolin samanaikaista käyttöä farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa on vältettävä, paitsi jos potilaan hyöty/riski-arviointi oikeuttaa vorikonatsolin käytön.
Loislääke	↓Albendatsoli	Albendatsolin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa voivat ritonaviirin indusoimana pienentyä merkittävästi, mihin liittyy albendatsolin tehon heikkenemisen riski. Hoitovasteen kliinistä seurantaa sekä albendatsoliannoksen mahdollista muuttamista Paxlovid-hoidon aikana ja sen loppumisen jälkeen suositellaan.
Psykoosilääkkeet	↑Klotsapiini	Koska klotsapiinialtistus ja siihen liittyvät haittavaikutukset voivat lisääntyä, klotsapiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei käyttöä voida ohjata turvallisesti moniammatillisen konsultaation avulla
	↑Haloperidoli, ↑Risperidoni, ↑Tioridatsiini	Ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan haloperidolin, risperidonin ja tioridatsiinin pitoisuuksia. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seurantaa suositellaan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti retroviruslääkkeenä käytettyjen ritonaviiriannosten kanssa.
	↑Lurasidoni	Lurasidonin pitoisuuksien odotetaan suurenevan johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä. Lurasidonin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
	↑Pimotsidi	Ritonaviirin samanaikaisesta annosta seuraa todennäköisesti pimotsidin suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↑Ketiapiini	Ketiapiinin pitoisuuksien odotetaan suurenevan johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä. Paxlovid-valmisteen ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se saattaa lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta (ks. kohta 4.3).
Eturauhasen liikakasvun hoitoon tarkoitetut lääkkeet	↑Silodosiini	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista posturaalisen hypotension mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).
β ₂ -agonistit (pitkävaikutteinen)	↑Salmeteroli	Ritonaviiri estää CYP3A4:ää ja näin ollen salmeterolin pitoisuuksien plasmassa odotetaan suurenevan selvästi, mistä aiheutuu salmeteroliin liittyvien sydämen ja verisuoniston haittavaikutusten, mukaan lukien QT-ajan pidentymisen, sydämentykytyksen ja sinustakykardian, lisääntynyt riski. Näin ollen vältä samanaikaista käyttöä Paxlovid-valmisteen kanssa.
Kalsiumkanavan salpaajat	↑Amlodipiini, ↑Diltiatseemi, ↑Felodipiini, ↑Nikardipiini, ↑Nifedipiini ↑Verapamiili	Retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri estää CYP3A4:ää ja näin ollen sen odotetaan suurentavan kalsiumkanavan antagonistien pitoisuuksia plasmassa. Lääkkeiden yhteisvaikutuksen huomioimiseksi parhaalla tavalla annosta pienentämällä tai jopa keskeyttämällä kalsiumkanavan salpaajan käyttö tilapäisesti Paxlovid-valmistetta samanaikaisesti käytettäessä on konsultoitava moniammatillista ryhmää opastuksen saamiseksi. Lisäksi jos näitä käytetään samanaikaisesti, terapeuttisia vaikutuksia ja haittavaikutuksia on seurattava potilaalla tarkoin samanaikaisen käytön aikana. Ks. lisätietoja kyseisen kalsiumkanavan salpaajan valmisteyhteenvedosta.
	↑Lerkanidipiini	Koska lerkanidipiinialtistus ja siihen liittyvät haittavaikutukset voivat lisääntyä merkittävästi, lerkanidipiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei käyttöä voida ohjata turvallisesti moniammatillisen konsultaation avulla.
Sydän- ja verisuonitautien	↑Aliskireeni	Vältä samanaikaista käyttöä Paxlovid-valmisteen kanssa.

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
hoitoon tarkoitettut lääkkeet	↑Silostatsoli	Silostatsoliannoksen muuttamista suositellaan. Katso lisätietoja silostatsolin valmisteyhteenvedosta.
	Klopidogreeli	Samanaikainen käyttö klopidogreelin kanssa voi pienentää klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuuksia. Vältä samanaikaista käyttöä Paxlovid-valmisteen kanssa.
	↑Eplerenoni	Eplerenonin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista hyperkalemian mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).
	↑Ivabradiini	Samanaikainen käyttö ivabradiinin kanssa on vasta-aiheista bradykardian tai johtumishäiriöiden mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).
	↑Tikagrelori	Koska tikagrelorialtistus ja siihen liittyvät haittavaikutukset voivat lisääntyä huomattavasti, tikagreloria ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei käyttöä voida ohjata turvallisesti moniammatillisen konsultaation avulla.
CFTR (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) -proteiinin tehostajat	↑Eleksakaftori/ tetsakaftori/ivakaftori, ↑Ivakaftori ↑Tetsakaftori/ivakaftori	Pienennä annosta samanaikaisessa käytössä Paxlovid-valmisteen kanssa. Katso lisätietoja kyseisen valmisteen valmisteyhteenvedosta.
	Lumakaftori/ivakaftori	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista virologisen vasteen mahdollisen häviämisen ja mahdollisen resistenssin vuoksi (ks. kohta 4.3).
Dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjät	↑Saksagliptiini	Saksagliptiiniannoksen muuttamista 2,5 mg:aan kerran päivässä suositellaan.
Endoteliinin antagonistit	↑Bosentaani	Bosentaanin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö johti bosentaanin vakaan tilan maksimipitoisuuksien (C _{max}) ja AUC-arvon suurenemiseen. Vältä samanaikaista käyttöä Paxlovid-valmisteen kanssa. Katso lisätietoja bosentaanin valmisteyhteenvedosta
	↑Riosiguaatti	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n ja P-gp:n estymisestä. Riosiguaatin samanaikaista antoa - Paxlovid-valmisteen kanssa ei suositella (katso riosiguaatin valmisteyhteenvedoa).
Ergotjohdannaiset (torajyväjohdannaiset)	↑Dihydroergotamiini, ↑Ergonoviini, ↑Ergotamiini, ↑Metyyliergometriini	Ritonaviirin samanaikaisesta annosta seuraa todennäköisesti ergotjohdannaisten suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
Ruoansulatuskanavan motiliteettia muuntavat aineet	↑Sisapridi	Sisapridin lisääntyneet pitoisuudet plasmassa. Näin ollen tämän aineen aiheuttamien vakavien rytmihäiriöiden riski on suurentunut ja näin ollen samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteeseen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rohdosvalmisteet	Mäkikuisma	Mäkikuismaa (Hypericum perforatum) sisältävät rohdosvalmisteet johtuen alentuneiden plasmassa olevien pitoisuuksien riskistä ja nirmatrelviirin ja ritonaviirin heikentyneiden kliinisten vaikutusten riskistä, ja näin ollen samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteeseen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HMG-CoA-reduktaasin estäjät	↑Lovastatiini, Simvastatiini	HMG-CoA-reduktaasin estäjillä, jotka ovat erittäin riippuvaisia CYP3A-metaboliasta, kuten lovastatiini ja simvastatiini, odotetaan olevan merkittävästi suurentuneet pitoisuudet plasmassa, kun niitä käytetään ritonaviirin kanssa, jota annetaan aiemman käytön mukaisesti suurella annoksella retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana. Koska lovastatiinin ja simvastatiinin suurentuneet pitoisuudet voivat altistaa potilaita myopatioille, kuten rabdomyolyysi, näiden lääkevalmisteiden yhdistelmä ritonaviirin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
	↑Atorvastatiini, Rosuvastatiini (31 %, 112 %)*	Atorvastatiini on vähemmän riippuvainen CYP3A:sta metabolian suhteen. Vaikka rosuvastatiinin eliminaatio ei riipukaan CYP3A:sta, rosuvastatiinialtistuksen kohoamista on raportoitu kun ritonaviiria käytetään samanaikaisesti. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvä, mutta saattaa johtua kuljetusproteiinin estymisestä. Kun niitä käytetään ritonaviirin kanssa, jota annetaan farmakokinetiikan tehostajana tai retroviruslääkkeenä, on annettava pienimmät mahdolliset annokset atorvastatiinia tai rosuvastatiinia.
	↑Fluvastatiini, Pravastatiini	Pravastatiini ja fluvastatiini eivät ole metabolian suhteen CYP3A:sta riippuvaisia, mutta pravastatiini- ja fluvastatiinialtistus saattaa olla suurentunut kuljetusproteiinin estymisen vuoksi. Harkitse pravastatiini- ja fluvastatiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä Paxlovid-hoidon ajaksi.

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet	↓Etinyyliestradioli (40 %, 32 %)	Johtuen etinyyliestradiolin pitoisuuksien pienenemisestä, on harkittava estemenetelmiä tai muita ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä Paxlovid-valmisteen samanaikaisen käytön ajaksi ja vielä yhden kuukautiskierron ajaksi Paxlovid-hoidon loppumisen jälkeen. Ritonaviiri todennäköisesti muuttaa kohtuverenvuotoprofiilia ja vähentää estradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden tehoa.
Immuunisalpaajat	↑Voklosporiini	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista akuutin ja/tai kroonisen nefrotoksisuuden mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).
Immuunisalpaajat	Kalsineuriinin estäjät: ↑Siklosporiini, ↑Takrolimuusi mTORin estäjät: ↑Everolimuusi, ↑Sirolimuusi	Farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri estää CYP3A4:ää ja näin ollen sen odotetaan suurentavan siklosporiinin, everolimuusin, sirolimuusin ja takrolimuusin pitoisuuksia plasmassa. Tätä samanaikaista käyttöä tulisi harkita vain, jos immuunisalpaajan pitoisuuksia veressä seurataan tarkasti ja säännöllisesti immuunisalpaajan annoksen pienentämiseksi viimeisimmän ohjeistuksen mukaisesti, jotta vältetään ylialtistuminen ja tätä seuraava immuunisalpaajan vakavien haittavaikutusten lisääntyminen. On tärkeää, että tiivistä ja säännöllistä seurantaa ei suoriteta ainoastaan Paxlovidin samanaikaisen käytön aikana, vaan sitä jatketaan myös Paxlovid-hoidon jälkeen. Kuten yleisesti suositellaan lääkkeiden yhteisvaikutusten hallitsemiseksi, moniammatillisen ryhmän kuulemista tarvitaan käsittelemään tämän samanaikaisen annon monimutkaisuutta (katso kohta 4.4).
Januskinaasin (JAK) estäjät	↑Tofasitinibi	Tofasitinibiannoksen muuttamista suositellaan. Katso lisätietoja tofasitinibin valmisteyhteenvedosta.
	↑Upadasitinibi	Annossuositukset upadasitinibin samanaikaisessa käytössä Paxlovid-valmisteen kanssa riippuvat upadasitinibin käyttöaiheesta. Katso lisätietoja upadasitinibin valmisteyhteenvedosta.
Lipidejä muuntavat aineet	↑Lomitapidi	CYP3A4:n estäjät suurentavat lomitapidialtistusta, ja voimakkaat estäjät suurentavat altistusta noin 27-kertaisesti. Lomitapidin pitoisuuksien odotetaan suurenevan johtuen ritonaviirin

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
		aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä. Paxlovid-valmisteen samanaikainen käyttö lomitapidin kanssa on vasta-aiheista (ks. lomitapidin lääkemääräystiedot) (ks. kohta 4.3).
Migreenilääkkeet	↑Eletriptaani	Eletriptaatin samanaikainen käyttö vähintään 72 tunnin kuluessa Paxlovid-valmisteen ottamisesta on vasta-aiheista mahdollisten vakavien haittavaikutusten, mukaan lukien sydämen ja verisuoniston sekä aivoverisuoniston tapahtumien, vuoksi (ks. kohta 4.3).
	↑Rimegepantti	Vältä samanaikaista käyttöä Paxlovid-valmisteen kanssa.
Mineralokortikoidireseptorin antagonistit	↑Finerenoni	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista mahdollisten vakavien haittavaikutusten, mukaan lukien hyperkalemian, hypotension ja hyponatremian, vuoksi (ks. kohta 4.3).
Muskariinireseptorin antagonistit	↑Darifenasiini	Koska darifenasiinialtistus ja siihen liittyvät haittavaikutukset voivat lisääntyä huomattavasti, darifenasiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei käyttöä voida ohjata turvallisesti moniammatillisen konsultaation avulla.
	↑Solifenasiini	Koska solifenasiinialtistus ja siihen liittyvät haittavaikutukset voivat lisääntyä huomattavasti, solifenasiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei käyttöä voida ohjata turvallisesti moniammatillisen konsultaation avulla.
Neuropsykiatriset lääkeaineet	↑Aripipratsoli, ↑Breksipipratsoli	Aripipratsoli- ja breksipipratsoliannoksen muuttamista suositellaan. Katso lisätietoja aripipratsolin tai breksipipratsolin valmisteyhteenvedosta.
	↑Kariipratsiini	Samanaikainen anto on vasta-aiheista, sillä altistus kariipratsiinille ja sen aktiiviselle metaboliitille plasmassa lisääntyy (ks. kohta 4.3).
Opioidiantagonistit	↑Naloksegoli	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista mahdollisten opioidien vieroitusoireiden vuoksi (ks. kohta 4.3).
Fosfodiesteriinin (PDE5) estäjät	↑Avanafiili (13-kertainen, 2,4-kertainen) ↑Sildenafilafiili (11-kertainen, 4-kertainen) ↑Tadalafiili (124 %, ↔) ↑Vardenafiili (49-kertainen, 13-kertainen)	Avanafiilin, sildenafiliinin, tadalafiilin ja vardenafiilin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
Sedatiivit/unilääkkeet	↑Alpratsolaami (2,5-kertainen, ↔)	Alpratsolaamin metabolia estyy ritonaviirin käytön aloittamisen jälkeen. On syytä olla varovainen ensimmäisten päivien aikana ennen kuin alpratsolaamin metabolian induktio alkaa, kun alpratsolaamia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, jota annetaan aiemman käytön mukaisesti suurena annoksena retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana.
	↑Buspironi	Retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana käytetty ritonaviiri estää CYP3A:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan buspironin pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun buspironia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
	↑Kloratsepaatti, ↑Diatsepaami, ↑Estatsolaami, ↑Fluratsepaami,	Ritonaviirin samanaikaisesta käytöstä seuraa todennäköisesti kloratsepaatin, diatsepaamin, estatsolaamin ja fluratsepaamin suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
	↑Suun kautta käytettävä midatsolaami (1 330 %, 268 %)* ja parenteraalisesti käytettävä midatsolaami	Midatsolaami metaboloituu laajalti CYP3A4:n vaikutuksesta. Samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa voi aiheuttaa midatsolaamipitoisuuden suuren nousun. Midatsolaamipitoisuuden plasmassa odotetaan olevan merkittävästi suurempi, kun midatsolaami annetaan suun kautta. Näin ollen Paxlovid-valmisteen samanaikainen käyttö suun kautta annettavan midatsolaamin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), kun taas on oltava varovainen kun Paxlovid-valmistetta käytetään samanaikaisesti parenteraalisesti annettavan midatsolaamin kanssa. Tiedot parenteraalisesti annettavan midatsolaamin ja muiden proteaasineestäjien samanaikaisesta käytöstä viittaavat siihen, että midatsolaamin määrät plasmassa voivat mahdollisesti nousta 3–4-kertaisesti. Jos Paxlovid-valmistetta käytetään samanaikaisesti annetun midatsolaamin kanssa, se on tehtävä teho-osastolla tai vastaavassa ympäristössä, joka varmistaa tarkan kliinisen seurannan ja asianmukaisen hoidon hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation tapauksessa. Midatsolaamiannoksen muuttamista on harkittava, erityisesti jos annetaan useampi kuin yksi midatsolaamiannos.
	↑Triatsolaami (> 20-kertainen, 87 %)	Ritonaviirin samanaikaisesta käytöstä seuraa todennäköisesti triatsolaamin suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Unilääkkeet	↑Tsolpideemi (28 %, 22 %)	Tsolpideemia ja ritonaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti, kun liiallisia sedatiivisia vaikutuksia seurataan huolellisesti.
Tupakoinnin lopettaminen	↓Bupropioni (22 %, 21 %)	Bupropioni metaboloituu pääosin CYP2B6:n vaikutuksesta. Bupropionin samanaikaisen käytön toistuvien ritonaviiriannosten kanssa odotetaan alentavan bupropionimääriä. Näiden vaikutusten odotetaan edustavan bupropionimetabolian induktiota. Koska ritonaviirin on kuitenkin osoitettu estävän CYP2B6:ta <i>in vitro</i> , bupropionin suositeltua annosta ei pidä ylittää. Toisin kuin ritonaviirin pitkäaikaisen käytön tapauksessa, mitään merkittävää yhteisvaikutusta ei ilmennyt bupropionin

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
		kanssa pienten ritonaviiriannosten lyhytaikaisen käytön jälkeen -(200 mg kahdesti päivässä 2 päivän ajan), mikä viittaa siihen, että bupropionipitoisuuksien pieneneminen voi alkaa useita päiviä samanaikaisesti käytetyn ritonaviirin käytön aloittamisen jälkeen.
Steroidit	Budesonidi, Inhaloitu, injektoitu tai intranasaalinen flutikasonipropionaatti, Triamsinoloni	Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren suppressiota (plasman kortisolimäärien havaittiin alentuneen 86 %) on raportoitu ritonaviiria ja inhaloitua tai intranasaalista flutikasonipropionaattia saaneilla potilailla; samanlaisia vaikutuksia voisi myös ilmetä muilla CYP3A:n metaboloimilla kortikosteroideilla, esim budesonidi ja triamkinoloni. Näin ollen retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana aiemman käytön mukaisesti suurena annoksena annetun ritonaviirin samanaikaista käyttöä näiden glukokortikoidien kanssa ei suositella, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten riski. On harkittava glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja paikallisten ja systeemisten vaikutusten tarkkaa seuraamista, tai vaihtamista glukokortikoidiin joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Lisäksi mikäli glukokortikoidien käyttö lopetetaan, annoksen pienentämistä asteittain voidaan tarvita pitemmän ajanjakson kuluessa.
	↑Deksametasoni	Farmakokinetiikan tehostajana tai retroviruslääkkeenä annettu ritonaviiri estää CYP3A:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan deksametasonin pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun deksametasonia annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
	↑Prednisoloni (28 %, 9 %)	Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun prednisolonia annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Metaboliitin, prednisolonin, AUC suureni 37 % 4 päivän ritonaviirikuurin jälkeen ja 28 % 14 päivän ritonaviirikuurin jälkeen.

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
Kilpirauhashormoni-korvaushoito	Levotyrokksiini	Markkinoille tulon jälkeisissä tapauksissa on raportoitu mahdollinen yhteisvaikutus ritonaviiria sisältävien valmisteiden ja levotyrokksiinin välillä. Kilpirauhasta stimuloivaa hormonia (TSH) on seurattava levotyrokksiinilla hoidetuilla potilailla ainakin ensimmäisen kuukauden ajan ritonaviirihoidon aloittamisen ja/tai lopettamisen jälkeen.
Vasopressiini-antagonistit	↑Tolvaptaani	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista dehydraation, hypovolemian ja hyperkalemian mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).

Lyhenteet: ALAT = alaniiniaminotransferaasi, AUC = käyrän alle jäävä alue.

* Tulokset Paxlovid-valmisteella tehdyistä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksista (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Paxlovid-valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla on vähän tietoa, mitä tulee lääkkeeseen liittyvien, kehitykseen kohdistuvien haitallisten tulosten riskiin. Siksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää välttää raskaaksi tuloa tämän lääkehoidon aikana ja varotoimenpiteenä 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Ritonaviiri voi heikentää hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tehoa. Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita on neuvottava käyttämään vaihtoehtoja tehokasta ehkäisymenetelmää tai lisäestemenetelmää tämän lääkehoidon aikana ja kunnes yksi kuukautiskierto on kulunut hoidon päättymisestä (ks. kohta 4.5).

Raskaus

On vain vähän tietoa Paxlovid-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Nirmatrelviiria koskevat tiedot eläimistä ovat osoittaneet kehitystoksisuutta kaneilla (sikiöiden pienempi paino), mutta ei rotilla (ks. kohta 5.3).

Data suuresta joukosta naisia, jotka altistuivat ritonaviirille raskauden aikana, ei viittaa siihen, että synnynnäiset viat olisivat lisääntyneet verrattuna niiden määrään väestöpohjaisissa synnynnäisten vikojen seurantarjestelmissä.

Eläimistä saadut ritonaviiria koskevat tiedot ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Paxlovid-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä ellei kliininen tila edellytä hoitoa tällä lääkevalmisteella.

Imetys

Nirmatrelviiri ja ritonaviiri erittyvät äidinmaitoon (ks. kohta 5.2).

Nirmatrelviirin ja ritonaviirin vaikutuksista rintaruokittavaan vastasyntyneeseen/imeväiseen tai maidontuotantoon ei ole saatavilla tietoa. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida

poissulkea. Imetys on lopetettava hoidon ajaksi ja varotoimenpiteenä 48 tunnin ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa ihmistä koskevia tietoja Paxlovid-valmisteeseen (nirmatrelviiri ja ritonaviiri) tai yksin ritonaviirin vaikutuksesta hedelmällisyyteen. Sekä nirmatrelviiri että ritonaviiri, erikseen testattuna, ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Paxlovid-valmisteella ei odoteta olevan vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin Paxlovid-hoidon (nirmatrelviiri/ritonaviiri 300 mg/100 mg) aikana, olivat makuhäiriö (4,6 %), ripuli (3,0 %), päänsärky (1,2 %) ja oksentelu (1,2 %).

Haittavaikutustaulukko

Valmisteeseen turvallisuusprofiili perustuu kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaniraportoinnissa raportoituihin haittavaikutuksiin.

Haittavaikutukset luetellaan jäljempänä taulukossa 4 elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 4. Paxlovid-valmisteeseen haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyydsluokka	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Harvinainen	Anafylaksia
Hermosto	Yleinen	Makuhäiriö, päänsärky
Verisuonisto	Melko harvinainen	Hypertensio
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi
	Melko harvinainen	Vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Ihottuma*
	Harvinainen	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, kutina*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Myalgia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	Huonovointisuus

* Nämä haittavaikutukset ovat myös yliherkkyysreaktion ilmenemismuotoja.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Avoimesta faasin 1 tutkimuksesta saatujen suppeiden tietojen perusteella Paxlovid-valmisteeseen turvallisuusprofiili vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, hemodialyysihoidon

tarvitsevat tutkittavat mukaan lukien, oli yhdenmukainen kliinisissä tutkimuksissa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Pediatriset potilaat

Paxlovid-valmisteen turvallisuutta pediatrien potilaiden hoidossa arvioitiin faasin 2/3 avoimessa, yksihaarisessa tutkimuksessa (ks. kohta 5.1).

Tutkimuksen analyysissä turvallisuusarviontiin otettiin 75 tutkittavaa, jotka olivat iältään 6 – < 18 -vuotiaita ja jotka painoivat vähintään 20 kg. Tässä tutkimuksessa havaittu haittavaikutusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Paxlovid-yliannoksen hoidon on käsitettävä yleiset tukitoimenpiteet, mukaan lukien elintoimintojen seuranta ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu. Tämän lääkevalmisteen yliannokseen ei ole spesifistä vasta-ainetta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, proteaasinestäjät, ATC-koodi: J05AE30

Vaikutusmekanismi

Nirmatrelviiri on SARS-CoV-2:n pääproteaasin (Mpro), johon viitataan myös nimellä 3C:n kaltainen proteaasi (3CLpro) tai nsp5-proteaasi, peptidomimeettinen estäjä. SARS-CoV-2 Mpro:n estyminen tekee proteiinin kyvyttömäksi prosessoimaan polyproteiinin esiasteita, mikä estää viruksen replikaation.

Ritonaviiri estää nirmatrelviirin CYP3A-välitteisen metabolian ja siten suurentaa nirmatrelviirin pitoisuutta plasmassa.

Antiviraalinen aktiivisuus

Nirmatrelviirillä todettiin antiviraalista aktiivisuutta SARS-CoV-2-infektiota vastaan erilaistuneissa normaaleissa ihmisen keuhkoputkien epiteelisoluissa (dNHBE); dNHBE on ihmisen keuhkojen primaari hengitysepiteelisolulinja (EC₅₀-arvo 61,8 nM ja EC₉₀-arvo 181 nM) 3 päivän lääkeaineelle altistumisen jälkeen.

Nirmatrelviirin antiviraalista aktiivisuutta omikronalavariantteja 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 vastaan arvioitiin Vero E6-TMPRSS2 -soluissa P-gp:n estäjän läsnäollessa. Nirmatrelviirin EC₅₀-arvon

mediaani omikronalavariantteja vastaan oli 88 nM (vaihteluväli: 39–146 nM), mikä kuvastaa EC₅₀-arvon kerrannaisuutosta $\leq 1,8$ USA-WA1/2020-isolaattiin verrattuna.

Nirmatrelviirin antiviraalista aktiivisuutta SARS-CoV-2-viruksen alfa-, beeta-, gamma-, delta-, lambda-, myy- ja omikron BA.1 -variantteja vastaan arvioitiin lisäksi Vero E6 P-gp -poistogeenisissä soluissa. Nirmatrelviirin EC₅₀-arvon mediaani oli 25 nM (vaihteluväli: 16–141 nM). Beeta-variantti oli testatuista varianteista vähiten herkkä, ja sen EC₅₀-arvon kerrannaisuutos USA-WA1/2020-isolaattiin verrattuna oli 3,7. Muiden varianttien EC₅₀-arvon kerrannaisuutokset USA-WA1/2020-isolaattiin verrattuna olivat $\leq 1,1$.

Virusresistenssi soluviljelmissä ja biokemiallisissa määrittelyissä

Nirmatrelviiriresistenssiin mahdollisesti liittyviä SARS-CoV-2 M^{pro}:n aminohappoketjuja on tunnistettu erilaisilla menetelmillä, mukaan lukien SARS-CoV-2-resistenssin selektio, rekombinanttien SARS-CoV-2-virusten M^{pro}-substituutioiden testaus ja rekombinantin SARS-CoV-2 M^{pro}:n sisältävien aminohapposubstituutioiden biokemialliset määrittelyt. Taulukossa 5 esitetään M^{pro}-substituutiot ja M^{pro}-substituutioiden yhdistelmät, joita on havaittu soluviljelmässä nirmatrelviiriselektoituneessa SARS-CoV-2:ssa. Yksittäiset M^{pro}-substituutiot luetellaan riippumatta siitä, esiintyivätkö ne yksinään vai yhdistelmänä muiden M^{pro}-substituutioiden kanssa. Huomioi, että M^{pro}:n S301P- ja T304I-substituutiot liittyvät M^{pro}:n karboksyyli päässä sijaitsevan nsp5:n/nsp6:n pilkkoutumiskohdan P6- ja P3-positioiden kanssa. Substituutioihin muissa M^{pro}:n pilkkoutumiskohdissa ei ole soluviljelmissä liittynyt nirmatrelviiriresistenssiä. Näiden substituutioiden kliinistä merkitystä ei tunneta.

Taulukko 5: Nirmatrelviirin soluviljelmässä selektoimat SARS-CoV-2 M^{pro}:n aminohapposubstituutiot (EC₅₀-arvon kerrannaisuutos > 5)

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)
--

Valtaosa tunnistetuista yksittäisistä M^{pro}:n aminohapposubstituutioista ja jotkin sen kaksoissubstituutioista, jotka vähensivät SARS-CoV-2:n herkkyyttä nirmatrelviirille johtivat < 5-kertaiseen muutokseen EC₅₀-arvossa villityypin SARS-CoV-2:een verrattuna. M^{pro}:n aminohappokolmoissubstituutiot ja jotkut kaksoissubstituutiot johtivat yleisesti > 5-kertaiseen muutokseen EC₅₀-arvossa villityyppiin verrattuna. Näiden substituutioiden kliinistä merkitystä on tarpeen selvittää tarkemmin.

Viruskuorman suureneminen uudelleen (rebound)

EPIC-HR-tutkimuksessa joillakin Paxlovid-hoitoa ja lumelääkettä saaneilla koehenkilöillä havaittiin päivänä 10 ja/tai päivänä 14 hoidon päättymisen jälkeen viruksen RNA:n määrän nousua uudelleen (rebound) nenänytteissä COVID-19-oireista riippumatta. Viruskuorman suurenemista uudelleen ilmeni EPIC-HR-tutkimuksessa sekä Paxlovid-hoitoa saaneilla osallistujilla että hoitamattomilla (lumelääke) osallistujilla, mutta ilmaantuvuus oli numeerisesti suurempi Paxlovid-ryhmässä (6,3 % vs. 4,2 %). Viruskuorman suurenemiseen uudelleen ja COVID-19-oireiden uusiutumiseen ei liittynyt etenemistä vaikeaa-asteiseksi taudiksi, sairaalahoido ja kuolema mukaan lukien, eikä resistenssin kehittymistä.

Kliininen teho

Paxlovid-valmisteen teho perustuu EPIC-HR-tutkimuksen välianalyysiin ja sitä tukevaan lopulliseen analyysiin; EPIC-HR oli faasin 2/3, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus oireisilla aikuisilla osallistujilla, jotka eivät olleet sairaalahoidossa ja joilla oli laboratorioissa varmistettu SARS-CoV-2-infektion diagnoosi. Tutkimukseen mukaan soveltuneet osallistujat olivat vähintään 18-vuotiaita ja heillä oli vähintään yksi seuraavista vaikean taudin kehittymisen

riskitekijöistä: diabetes, ylipaino (painoindeksi [BMI] > 25 kg/m²), krooninen keuhkosairaus (astma mukaan lukien), krooninen munuaissairaus, tupakointi, immunosuppressiivinen sairaus tai immunosuppressiivinen hoito, sydän- ja verisuonisairaus, hypertensio, sirppisolauti, hermoston kehityshäiriö, aktiivinen syöpä, riippuvaisuus lääkinnällisten laitteiden käytöstä tai vähintään 60 vuoden ikä samanaikaisista sairauksista riippumatta. Tutkimukseen otettiin mukaan osallistujia, joiden COVID-19-oireiden alkamisesta oli ≤ 5 päivää. Tutkimukseen ei otettu mukaan henkilöitä, joilla oli anamneesissa aiempi COVID-19-infektio tai jotka olivat saaneet rokotuksen.

Osallistujat satunnaistettiin suhteessa (1:1) Paxlovid-hoitoon (300 mg nirmatreleviiria + 100 mg ritonaviiria) tai lumelääkehoitoon suun kautta 12 tunnin välein 5 päivän ajan. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli niiden osallistujien osuus, jotka joutuivat sairaalahoitoon johtuen COVID-19:stä tai kuolivat mistä tahansa syystä päivään 28 mennessä. Analyysi suoritettiin modifioidussa hoitoaikkeen mukaisessa (mITT) analyysitietueessa (kaikki hoitoa saaneet osallistujat, joiden oireiden alkamisesta oli ≤ 3 päivää ja jotka lähtötilanteessa eivät saaneet ja joiden ei odotettu saavan terapeutista COVID-19 monoklonaalista vasta-ainetta [mAb] -hoitoa), mITT1-analyysitietueessa (kaikki hoitoa saaneet osallistujat, joiden oireiden alkamisesta oli ≤ 5 päivää ja jotka lähtötilanteessa eivät saaneet ja joiden ei odotettu saavan terapeutista COVID-19 mAb-hoitoa), ja mITT2-analyysitietueessa (kaikki hoidetut osallistujat, joiden oireiden alkamisesta oli ≤ 5 päivää).

Yhteensä 2 113 osallistujaa satunnaistettiin joko Paxlovid- tai lumelääkehoitoon. Lähtötilanteessa keskimääräinen ikä oli 45 vuotta; 12 % osallistujista oli 65-vuotiaita ja sitä vanhempia (3 % 75-vuotiaita ja sitä vanhempia); 51 % oli miehiä; 71 % oli valkoihoisia, 4 % oli mustaihoisia tai afroamerikkalaisia, ja 15 % oli aasialaisia; 41 % oli hispaano- tai latinalaisamerikkalaisia; 67 %:lla osallistujista oireet olivat alkaneet ≤ 3 päivää ennen tutkimushoidon aloittamista; 80 %:lla painoindeksi oli ≥ 25 kg/m² (36 %:lla painoindeksi oli ≥ 30 kg/m²); 11 %:lla oli diabetes mellitus; alle 1 %:lla tutkittavista oli immuunikato, 49 %:lla osallistujista lähtötilanteen serologinen tulos oli negatiivinen ja 49 %:lla serologinen tulos oli positiivinen. Lähtötilanteen keskimääräinen (keskihajonta) viruskuorma oli 4,71 log₁₀ kopiota/ml (2,89); 27 %:lla osallistujista lähtötilanteen viruskuorma oli > 10⁷ (kopiota/ml); 6,0 % osallistujista oli satunnaistamisajankohtana joko saanut tai heidän oletettiin saavan terapeutista COVID-19-vasta-ainehoitoa, joten heidät suljettiin pois mITT- ja mITT1-analyysistä. Ensisijainen SARS-CoV-2-variantti molemmissa hoitoharoissa oli Delta (99 %), enimmäkseen kladi 21J.

Lähtötilanteen demografiset ja sairauden ominaisuudet olivat tasapainossa Paxlovid- ja lumelääkeryhmien kesken.

Primaarisen tehon määrittäminen perustui suunniteltuun välianalyysiin, jossa oli 754 osallistujaa mITT-populaatiossa. Arvioitu riskin vähenemä oli -6,5 % ja 95 % CI (-9,3 %, -3,7 %). Kun moninkertaisuus otettiin huomioon 95 %:n CI oli -10,92 %, -2,09 %. 2-suuntainen p-arvo oli <0,0001 kun 2-suuntainen merkitsevyystaso oli 0,002.

Taulukossa 6 annetaan ensisijaisen päätetapahtuman tulokset mITT1-analyysipopulaatiolle kun tutkimus oli suoritettu loppuun.

Taulukko 6. Tehotulokset ei sairaalahoitossa olevista aikuisista, joilla oli COVID-19 ja jotka saivat annoksen 5 päivän kuluessa oireiden alkamisesta ja jotka eivät saaneet COVID-19 mAb-hoitoa lähtötilanteessa (mITT1-analyysitietue^b)

	Paxlovid (N = 977)	Lumelääke (N = 989)
COVID-19:ään liittyvä sairaalahoito tai kuolema mistä tahansa syystä päivään 28 mennessä		
n (%)	9 (0,9 %)	64 (6,5 %)
Vähennetty lumelääkkeeseen ^a nähden (95 %:n CI), %	-5,64 (-7,31 – -3,97)	
p-arvo	< 0,0001	
Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus päivään 28 mennessä, %	0	12 (1,2 %)

Taulukko 6. Tehotulokset ei sairaalahoitossa olevista aikuisista, joilla oli COVID-19 ja jotka saivat annoksen 5 päivän kuluessa oireiden alkamisesta ja jotka eivät saaneet COVID-19 mAb-hoitoa lähtötilanteessa (mITT1-analyysitietue^b)

Lyhenteet: CI = luottamusväli (confidence interval); COVID-19 = koronavirustauti 2019; mAb = monoklonaalinen vasta-aine; mITT1 = modifioitu hoitoaikeen 1 mukainen (kaikki osallistujat, jotka määrättiin satunnaisesti tutkimuksen interventioon, jotka saivat ainakin 1 annoksen tutkimuslääkettä, jotka kävivät lähtötilanteen jälkeen vähintään yhdellä käynnillä päivään 28 mennessä, jotka lähtötilanteessa eivät saaneet eikä heidän odotettu saavan terapeuttista COVID-19 mAb-hoitoa ja joita hoidettiin ≤ 5 päivän kuluessa COVID-19-oireiden alkamisen jälkeen).

- Sairaalahoitoon joutuneiden tai kuolleiden potilaiden arvioitu kumulatiivinen osuus päivään 28 mennessä laskettiin jokaiselle hoitoryhmälle käyttämällä Kaplan-Meier-menetelmää, jossa osallistujat ilman sairaalahoitoa tai kuolemastatusta päivään 28 mennessä sensuroitiin tutkimuksen keskeytykseen mennessä.
- Tietojen analyysisarja päivitettiin sen jälkeen, kun 133 osallistujan tiedot oli poistettu jälkikäteen GCP-laatuongelmien vuoksi.

Arvioitu riskin pieneneminen oli -6,1 % (95 %:n CI; -8,2 %, -4,1 %) osallistujilla, jotka saivat annoksen kolmen päivän kuluessa oireiden alkamisesta, ja -4,6 % (95 %:n CI; -7,4 %, -1,8 %) mITT1-osaryhmässä osallistujilla, jotka saivat annoksen yli kolme päivää oireiden alkamisesta.

Yhdenmukaisia tuloksia havaittiin lopullisissa mITT- ja mITT2-analyysitietueissa. Kaikkiaan 1 318 osallistujaa sisältyi mITT-analyysitietueeseen. Tapahtumamäärät olivat 5/671 (0,75 %) Paxlovid-ryhmässä ja 44/647 (6,80 %) lumelääkeryhmässä.

Taulukko 7: COVID-19-taudin eteneminen (sairaalahoitossa tai kuolleet) päivään 28 mennessä oireilevilla aikuisilla, joilla oli suurentunut riski taudin etenemisestä vaikea-asteiseksi; mITT1-analyysitietue

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Lumelääke
Potilaiden lukumäärä (%)	N = 977	N = 989
Negatiivinen serologia	n = 475	n = 497
Potilaat sairaalahoitossa tai kuolleet ^a (%)	8 (1,7 %)	56 (11,3 %)
Arvioitu osuus 28 päivään mennessä [95 % CI], %	1,72 (0,86, 3,40)	11,50 (8,97, 14,68)
Arvioitu vähenemä lumelääkkeeseen nähden (95 % CI)	-9,79 (-12,86, -6,72)	
Serologiassa positiivinen	n = 490	n = 479
Potilaat sairaalahoitossa tai kuolleet ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,7 %)
Arvioitu osuus 28 päivään mennessä [95 % CI], %	0,20 (0,03, 1,44)	1,68 (0,84, 3,33)
Arvioitu vähenemä lumelääkkeeseen nähden (95 % CI)	-1,5 (-2,70, -0,25)	

Lyhenteet: CI=luottamusväli; COVID-19 = koronavirustauti 2019; mITT1=modifioitu hoitoaikeen 1 mukainen (kaikki osallistujat, jotka määrättiin satunnaisesti tutkimuksen interventioon, jotka saivat ainakin 1 annoksen tutkimuslääkettä, jotka lähtötilanteessa eivät saaneet eikä heidän odotettu saavan terapeuttista COVID-19 monoklonaalista vasta-ainehoitoa ja joita hoidettiin ≤ 5 päivän kuluessa COVID-19-oireiden alkamisen jälkeen).

Seropositiivisuus määritettiin, jos tulokset olivat positiivisia serologisessa immunomäärityksessä vasta-aineille, jotka olivat spesifisiä joko S- tai N-virusproteiineille.

Esitetään ero 2 hoitoryhmän suhteellisten osuuksien välillä ja sen 95 %:n luottamusväli perustuen tietojen normaaliaprosimaatioon.

- COVID-19:ään liittyvä sairaalahoito tai kuolema mistä tahansa syystä

Tehotulokset mITT1:lle olivat yhdenmukaisia osallistujien alaryhmissä, mukaan lukien ikä (≥ 65 vuotta), painoindeksi (painoindeksi > 25 ja painoindeksi > 30) ja diabetes.

Vaikeasti immuunipuutteisten tutkittavien post-hoc-alaryhmäanalyysi

Vaikea-asteisesti immuunipuutteisista tutkittavista (esim. aktiivinen hematologinen syöpä, hematopoieettinen kantasolusiirto, CAR-T-soluhoidot tai B-soluvajetta aiheuttavat hoidot) on tehty *post-hoc*-alaryhmäanalyysi, joka perustuu immuunipuutteisilla tutkittavilla tehtyyn EPIC-IC (C4671034) -tutkimukseen. Vaikeasti immuunipuutteisilla potilailla SARS-CoV-2-viruksen RNA:n määrittämissä (< LLOQ) olevan nenänielun sivelynäytetuloksen saamiseen kuluneen ajan mediaani oli 5 päivän hoitoryhmässä numeerisesti pidempi (28 päivää) kuin 10 päivän (13 päivää) ja 15 päivän (15 päivää) hoitoryhmissä. Niiden tutkittavien osuus, joilla oli sekä positiivinen SARS-CoV-2-antigeenin pikatestitulokset että itse raportoituja COVID-19:n oireita päivästä 15 päivään 44, oli 5 päivän ajan nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmää saaneiden hoitoryhmässä 33,3 % (6 tutkittavalla 18 tutkittavasta), 10 päivän ajan nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmää saaneiden hoitoryhmässä 6,3 % (1 tutkittavalla 16 tutkittavasta) ja 15 päivän ajan nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmää saaneiden hoitoryhmässä 0 % (0 tutkittavalla 16 tutkittavasta). Vaikea-asteisesti immuunipuutteisilla tutkittavilla havaittu viruksen RNA:n määrän uudelleen nousun (rebound) ilmaantuvuus oli 5 päivän ajan Paxlovid-hoitoa saaneiden ryhmässä 25 % (5 tutkittavalla 20 tutkittavasta), 10 päivän ajan Paxlovid-hoitoa saaneiden ryhmässä 0 % (0 tutkittavalla 17 tutkittavasta) ja 15 päivän ajan Paxlovid-hoitoa saaneiden ryhmässä 5 % (1 tutkittavalla 20 tutkittavasta).

Pediatriset potilaat

Paxlovid-valmistetta arvioitiin faasin 2/3 avoimessa, yksihaarisessa tutkimuksessa (EPIC-PEDS, C4671026), jossa selvitettiin valmisteen turvallisuutta, siedettävyyttä, farmakokinetiikkaa ja tehoa oireisilla pediatrisilla tutkittavilla, jotka eivät olleet sairaalahoidossa ja joilla oli varmistettu COVID-19 ja joilla oli riski taudin etenemisestä vaikea-asteiseksi. Tietoja on saatavana 75 tutkittavasta, jotka olivat iältään 6 – < 18 -vuotiaita, painoivat vähintään 20 kg ja saivat Paxlovid-valmistetta (nirmatrelviiri/ritonaviiri 150 mg/100 mg tai 300 mg/100 mg) suun kautta 12 tunnin välein 5 vuorokauden ajan. Lähtötilanteessa yleisimmin ilmoitettuja riskitekijöitä taudin etenemiselle vaikea-asteiseksi olivat lihavuus (49 %) ja krooninen keuhkosairaus (40 %).

Teho pediatrisilla potilailla perustuu vastaavaan altistukseen aikuisilla COVID-19-potilailla.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Paxlovid-valmisteen käytöstä COVID-19-hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Nirmatrelviirin ja ritonaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä osallistujilla sekä osallistujilla, joilla oli lievä tai keskivaikea COVID-19.

Ritonaviiria annetaan yhdessä nirmatrelviirin kanssa farmakokinetiikan tehostajana suurentamaan nirmatrelviirin systeemistä pitoisuutta ja pidentämään puoliintumisaikaa.

Nirmatrelviirin ja ritonaviirin toistuvassa annossa annoksina 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg ja 500 mg/100 mg kaksi kertaa päivässä systeemisen altistuksen suureneminen vakaassa tilassa vaikuttaa olevan vähäisempää kuin suhteessa annokseen. Kymmenen päivän ajan toistetussa annossa saavutettiin vakaa tila päivänä 2, ja kertyminen elimistöön oli noin kaksinkertainen. Systeemiset altistukset olivat kaikilla annoksilla päivänä 5 samansuuruiset kuin päivänä 10.

Imeytyminen

Suun kautta annetun kerta-annoksen 300 mg nirmatrelviiria ja 100 mg ritonaviiria jälkeen nirmatrelviirin C_{max} -arvon geometrinen keskiarvo oli 2,21 mikrog/ml ja AUC_{inf} :n geometrinen keskiarvo vakaassa tilassa oli plasmassa 23,01 mikrog*h/ml. Huippupitoisuuden (C_{max}) saavuttamiseen kuluneen ajan (T_{max}) mediaani oli 3,00 tuntia. Terminaalisen eliminaation puoliintumisaajan aritmeettinen keskiarvo oli 6,1 tuntia.

Suun kautta annetun kerta-annoksen 300 mg nirmatrelviiria ja 100 mg ritonaviiria jälkeen ritonaviirin $C_{\max}$ -arvon geometrinen keskiarvo oli 0,36 mikrog/ml ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan nollasta äärettömyyteen (AUC_{inf}) geometrinen keskiarvo oli 3,60 mikrog*h/ml. Huippupitoisuuden ($C_{\max}$) saavuttamiseen kuluneen ajan ($T_{\max}$) mediaani oli 3,98 tuntia. Terminaalisen eliminaation puoliintumisajan aritmeettinen keskiarvo oli 6,1 tuntia.

Ruoan vaikutus suun kautta otetun valmisteeseen imeytymiseen

Valmisteen anto runsasrasvaisen aterian yhteydessä suurensi altistusta nirmatrelviirille (keskimääräisen $C_{\max}$ -arvon noin 61 %:n lisäys ja keskimääräisen AUC_{last} -arvon 20 %:n lisäys) paastotilaan verrattuna, kun oli annettu 300 mg nirmatrelviiriä (2×150 mg) ja 100 mg ritonaviiria sisältäviä tabletteja.

Jakautuminen

Nirmatrelviirista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 69 %.

Ritonaviirista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 98–99 %.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimukset, joissa nirmatrelviiria arvioitiin ilman samanaikaista ritonaviiria, viittaavat siihen, että nirmatrelviiri metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) välityksellä. Nirmatrelviirin anto yhdessä ritonaviirin kanssa kuitenkin estää nirmatrelviirin metaboliaa. Ainoa plasmassa havaittu lääkevalmisteeseen liittyvä yhdiste oli muuttumaton nirmatrelviiri. Ulosteessa ja virtsassa havaittiin vähäisiä oksidatiivisia metaboliitteja.

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että CYP3A on ritonaviirin metaboliaan osallistuva pääasiallinen isomuoto, vaikka myös CYP2D6 osallistuu oksidaatiometaboliitin M-2 muodostamiseen.

Eliminaatio

Ritonaviirin kanssa annetun nirmatrelviirin ensisijainen eliminaatioreitti oli erittyminen muuttumattomana lääkevalmisteena munuaisten kautta. Annetusta 300 mg:n nirmatrelviiriannoksesta noin 49,6 % havaittiin virtsassa ja 35,3 % ulosteessa. Eritteissä nirmatrelviiri oli pääasiallinen lääkkeeseen liittyvä yhdiste, ja hydrolyysireaktioista muodostui pieniä metaboliittimääriä. Plasmassa ainoa lääkkeeseen liittyvä kvantifioitavissa ollut yhdiste oli muuttumaton nirmatrelviiri.

Ihmisillä tehdyt tutkimukset radioaktiivisesti merkityllä ritonaviirilla osoittivat, että ritonaviiri eliminoituu pääasiassa maksan ja sapen kautta; noin 86 % radioaktiivisesta aineesta havaittiin ulosteessa, ja osan siitä oletettiin olleen imeytymätöntä ritonaviiria.

Erityispopulasryhmät

Pediatriset potilaat

Nirmatrelviirin farmakokinetiikkaa kahdesti päivässä annettujen nirmatrelviiri/ritonaviiri-annosten 150 mg/100 mg tai 300 mg/100 mg jälkeen arvioitiin 68 pediatrisella tutkittavalla, jotka olivat vähintään 6-vuotiaita ja painoivat vähintään 20 kg (ks. kohta 5.1).

Populaatiofarmakokineettiset analyysit ja malliin perustuva simulaatio osoittivat, että kun otetaan huomioon painoerot, nirmatrelviirin/ritonaviirin farmakokinetiikka vähintään 6-vuotiailla, vähintään 20 kg painavilla pediatrisilla potilailla oli samankaltainen kuin aikuisilla (taulukko 8) ja $C_{\max}$ -arvot olivat 1,2 kertaa, AUC_{tau} -arvot 1,4 kertaa ja $C_{\min}$ -arvot 1,7 kertaa suuremmat. Suositellut pediatriset annosohjelmat vähintään 6-vuotiaille, vähintään 20 kg painaville tutkittaville eivät johda kliinisesti oleellisiin eroihin systeemisessä altistuksessa verrattuna aikuisiin, jotka saavat

nirmatrelviiria/ritonaviiria 300 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan (ks. kohta 4.2).

Taulukko 8: Suositeltujen pediatrien nirmatrelviirin/ritonaviirin annosohjelmien mukaisen annon jälkeen populaatiofarmakineettisen mallin mukaan arvioidut nirmatrelviirin farmakokineettiset parametrit päivänä 5^b

Potilasjoukko	Pediatrinen annos	C _{max} (mikrog/ml) ^a	AUC _{tau} (mikrog*hr/ml) ^{a,c}	C _{min} (mikrog/ml) ^a
≥ 6-vuotiaat, ≥ 40 kg painavat pediatriiset tutkittavat	300 mg nirmatrelviiria / 100 mg ritonaviiria kahdesti päivässä 5 päivän ajan	4,31 (2,88; 6,40)	36,3 (22,5; 58,3)	1,62 (0,71; 3,48)
≥ 6-vuotiaat, ≥ 20 – < 40 kg painavat pediatriiset tutkittavat	150 mg nirmatrelviiria / 100 mg ritonaviiria kahdesti päivässä 5 päivän ajan	4,11 (2,76; 6,15)	34,1 (21,0; 55,3)	1,47 (0,61; 3,19)

Lyhenteet: C_{max} = ennustettu huippupitoisuus; C_{min} = ennustettu pienin pitoisuus (C_{trough}).

- Tiedot esitetty geometrisena keskiarvona (10. ja 90. persentiili).
- Esitetyt tiedot generoitiin käyttäen populaatiofarmakokineettisen analyysimallin (aikuisen faasi 1 + pediatriinen) simulaatiota, jossa kummassakin ryhmässä oli 10 000 virtuaalista tutkittavaa.
- AUC_{tau} = ennustettu pitoisuus-aikakäyrän alainen pinta-ala hetkestä 0 tuntiin 12, kun annostus on kahdesti päivässä.

Tietoja ei ole riittävästi alle 20 kg painavien pediatrien potilaiden Paxlovid-altistuksen arvioimiseksi.

Ikä ja sukupuoli

Nirmatrelviirin ja ritonaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iän ja sukupuolen perusteella.

Etniset ryhmät

Systeeminen altistus japanilaisilla osallistujilla oli numeerisesti pienempi, mutta ei kliinisesti merkittävästi erilainen kuin länsimaisilla osallistujilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla nirmatrelviirin C_{max}-arvo oli 30 % ja AUC-arvo 24 % suurempi, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla nirmatrelviirin C_{max}-arvo oli 38 % ja AUC-arvo 87 % suurempi ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla nirmatrelviirin C_{max}-arvo oli 48 % ja AUC-arvo 204 % suurempi kuin terveillä verrokeilla, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien hemodialyysihoitoa tarvitsevat

Nirmatrelviirin farmakokinetiikkaa arvioitiin lievää tai keskivaikeaa COVID-19-tautia ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min) sairastavilla aikuisilla tutkittavilla, jotka joko tarvitsivat hemodialyysihoitoa (n = 12) tai eivät tarvinneet hemodialyysihoitoa (n = 2). Arviointi tehtiin, kun tutkittaville oli annettu 300 mg/100 mg nirmatrelviiria/ritonaviiria kerran päivänä 1 ja sen jälkeen 150 mg/100 mg nirmatrelviiria/ritonaviiria kerran päivässä päivinä 2–5, yhteensä annoksia oli siis viisi.

Neljän tunnin hemodialyysihoidon aikana noin 6,9 % nirmatrelviiriannoksesta poistui elimistöstä dialyysin kautta. Hemodialyysissa puhdistuma oli 1,83 l/h.

Populaatiofarmakokineettiseen malliin perustuvat simulaatiot osoittivat, että 300 mg/100 mg nirmatrelviiria/ritonaviiria kerran päivänä 1 ja sen jälkeen 150 mg/100 mg nirmatrelviiria/ritonaviiria kerran päivässä päivinä 2–5 saaneiden vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aikuisten tutkittavien altistus päivänä 1 ja vakaassa tilassa (AUC₀₋₂₄ ja C_{max}) oli verrannollinen niiden aikuisten tutkittavien altistukseen nähden, joiden munuaisten toiminta oli normaali ja jotka saivat 300 mg/100 mg nirmatrelviiria/ritonaviiria kaksi kertaa päivässä 5 päivän ajan.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin malliin perustuvan simulaation perusteella vähintään 6-vuotiaiden, vähintään 40 kg painavien, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien pediatristen potilaiden annosten pienentämiseksi tulee käyttää saman vaikeusasteen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuisille suositeltua annosta.

Alle 40 kg painavien, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien pediatristen potilaiden annosta ei ole määritetty.

Maksan vajaatoiminta

Verrattuna terveisiin verrokkeihin, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa, nirmatrelviirin farmakokinetiikka osallistujilla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, ei ollut merkitsevästi erilainen. Nirmatrelviirin $AUC_{inf:n}$ ja $C_{max:n}$ (90 % CI) sovitettu geometrinen keskiarvosuhde, jossa verrattiin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (testi) normaaliin maksan toimintaan (referenssi), oli 98,78 % (70,65 %, 138,12 %) ja vastaavasti 101,96 % (74,20 %, 140,11 %).

Nirmatrelviiri/ritonaviiri-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Imettävät äidit

Kun kahdeksalle terveelle ja imettävälle äidille, jotka noudattivat runsasrasvaista ja korkeakalorista ruokavaliota, annettiin kolme nirmatrelviiri/ritonaviiri 300 mg/100 mg annosta kahdesti päivässä, erittyi sekä nirmatrelviiriä että ritonaviiriä äidinmaitoon. Ritonaviirin arvioitu maito-plasmasuhteen C_{max} -arvo oli 2,7 ja AUC 0,26, nirmatrelviirin vastaavat arvot olivat 0,06 ja 0,07.

Nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä tehdyt yhteisvaikutustutkimukset

Kun nirmatrelviiriä testattiin yksinään ihmisen maksan mikrosomeissa, CYP3A4:llä oli merkittävä osuus nirmatrelviirin oksidatiivisessa metaboliassa. Ritonaviiri on CYP3A:n estäjä, joten se suurentaa nirmatrelviirin ja muiden pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa. Ritonaviiriä käytetään samanaikaisesti farmakokinetiikan tehostajana, mutta voimakkaat estäjät ja indusioijat voivat muuttaa nirmatrelviirin farmakokinetiikkaa.

Nirmatrelviiri ei kliinisesti oleellisina pitoisuuksina estä kumoutuvasti CYP2B6:ta, CYP2D6:ta, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää, CYP2C8:aa tai CYP1A2:ta *in vitro*. *In vitro* -tutkimustulokset osoittivat, että nirmatrelviiri voi olla CYP3A4:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n ja CYP2C9:n indusioija. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta. *In vitro* -tietojen perusteella on olemassa pieni mahdollisuus, että nirmatrelviiri estää seuraavia: BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 ja OCT2. On olemassa mahdollisuus, että nirmatrelviiri estää seuraavia: MDR1 ja OATP1B1, kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina.

Vaikutusta nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikkaan arvioitiin itrakonatsolin (CYP3A:n estäjä) ja karbamatsepiinin (CYP3A:n indusioija) kanssa. Kun 300 mg:n nirmatrelviiriannoksen ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmää annettiin yhdessä useiden suun kautta otettujen karbamatsepiiniannosten kanssa, korjattujen geometrinen keskiarvojen tutkittavan yhdistelmän (test) ja viiteyhdistelmän (reference) suhteet (T/R-suhteet) olivat nirmatrelviirin AUC_{inf} -arvon osalta 44,50 % ja C_{max} -arvon osalta 56,82 %. Kun nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmää annettiin yhdessä useiden itrakonatsoliannosten kanssa, korjattujen geometrinen keskiarvojen T/R-suhteet olivat nirmatrelviirin AUC_{tau} -arvon osalta 138,82 % ja C_{max} -arvon osalta 118,57 % verrattaessa nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmän antamiseen yksinään.

Nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmän vaikutusta muihin lääkkeisiin arvioitiin midatsolaamin (CYP3A:n substraatti), dabigatraanin (P-gp:n substraatti) ja rosuvastatiinin (OATP1B1:n substraatti) kanssa. Kun midatsolaamia annettiin yhdessä useiden nirmatrelviiri- ja ritonaviiriannosten kanssa, korjattujen geometrinen keskiarvojen T/R-suhteet olivat midatsolaamin AUC_{inf} -arvon osalta 1430,02 % ja C_{max} -arvon osalta 368,33 % verrattaessa midatsolaamin antamiseen yksinään. Kun dabigatraania annettiin useiden nirmatrelviiri- ja ritonaviiriannosten kanssa, korjattujen geometrinen keskiarvojen T/R-suhteet olivat dabigatraanin AUC_{inf} -arvon osalta 194,47 % ja C_{max} -arvon osalta

233,06 % verrattaessa dabigatranin antamiseen yksinään. Kun rosuvastatiinia annettiin useiden nirmatrelviiri- ja ritonaviiriannosten kanssa, korjattujen geometristen keskiarvojen T/R-suhteet olivat rosuvastatiinin AUC_{inf}-arvon osalta 131,18 % ja C_{max}-arvon osalta 212,44 % verrattaessa rosuvastatiinin antamiseen yksinään.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mitään ei-kliinisiä turvallisuustutkimuksia ei ole suoritettu nirmatrelviirillä yhdistelmänä ritonaviirin kanssa.

Nirmatrelviiri

Toistuvan nirmatrelviiri-altistuksen toksisuutta ja genotoksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei havaittu nirmatrelviirin aiheuttavan riskiä. Mitään haittavaikutuksia ei havaittu rotilla tehdyissä hedelmällisyyttä, alkioiden ja sikiöiden kehittymistä tai pre- ja postnataalikehitystä koskevissa tutkimuksissa. Tiineillä kaneilla suoritettussa tutkimuksessa havaittiin sikiön painon alenemiseen liittyvä haittavaikutus mutta ei merkittävää emoon kohdistuvaa toksisuutta. Systeeminen altistuminen (AUC₂₄) kaneilla maksimiannoksella, ilman sikiön painoon kohdistuvaa haittavaikutusta, arvioitiin olevan noin 3 kertaa suurempi kuin altistuminen ihmisillä Paxlovid-valmisteen suositellulla terapeutisella annoksella.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu nirmatrelviirillä.

Ritonaviiri

Toistuvien ritonaviiriannosten toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa eläimillä tunnistettiin vaikutuksia tärkeissä kohde-elimissä, kuten maksassa, verkkokalvossa, kilpirauhasessa ja munuaisissa. Maksamuutokset olivat hepatosellulaarisia, sappeen ja fagosyytteihin liittyviä, ja niihin liittyi suurentuneita maksaentsyymipitoisuuksia. Kaikissa jysijöillä tehdyissä ritonaviiritutkimuksissa on havaittu verkkokalvon pigmenttisolutkerroksen hyperplasiaa ja verkkokalvon rappeumaa, mutta näitä ei ole havaittu koirilla. Hienorakenteeseen liittyvät havainnot viittaavat siihen, että nämä verkkokalvomutokset voivat johtua fosfolipidoosista. Kliinisissä tutkimuksissa ihmisillä ei kuitenkaan ole havaittu lääkevalmisteseen liittyviä silmämuutoksia. Kaikki kilpirauhasen muutokset korjautuivat ritonaviirin käytön lopettamisen jälkeen. Ihmisillä tehdyt kliiniset tutkimukset eivät ole osoittaneet kliinisesti merkittäviä muutoksia kilpirauhasen toimintakokeissa.

Munuaisten muutoksia olivat tubulusrappeuma, krooninen inflammaatio ja proteinuria, joita havaittiin rotilla ja joiden katsottiin liittyneen lajispesifiseen spontaaniin tautiin. Kliinisissä tutkimuksissa ei myöskään havaittu kliinisesti merkittäviä munuaisten poikkeavuuksia.

Genotoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt ritonaviirista johtuvaa riskiä. Ritonaviirilla tehdyt pitkäkestoiset karsinogeenisuustutkimukset hiirillä ja rotilla paljastivat näille lajeille spesifisen tuumorigeenisuuden, mutta sen ei katsota olevan oleellinen ihmisen kannalta.

Ritonaviiri ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen.

Rotilla havaittu kehitystoksisuus (alkion letaalisuus, alentunut sikiöpaino ja luutumisen viivästymiset ja sisäelinten muutokset, mukaan lukien viivästynyt kivesten laskeutuminen) ilmeni enimmäkseen emolle toksisella annoksella. Kehitystoksisuus kaneilla (alkion letaalisuus, pienentynyt poikueen koko ja alentuneet sikiöpainot) ilmenivät emolle toksisella annoksella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Nirmatrelviiri kalvopäällysteiset tabletit

Tabletoidin

mikrokiteinen selluloosa
laktoosimonohydraatti
kroskarmelloosinatrium
kolloidinen piidioksidi
natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

hydroksipropyylimetyyliselluloosa (E 464)
titaanidioksidi (E 171)
makrogoli/polyetyleeniglykoli (E 1521)
punainen rautaoksidi (E 172)

Ritonaviiri kalvopäällysteiset tabletit

Tabletoidin

kopovidoni
sorbitaanilauraatti
piidioksidi, kolloidinen (E 551)
kalsiumvetyfosfaatti
natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

hypromelloosi (E 464)
titaanidioksidi (E 171)
makrogoli/polyetyleeniglykoli (E 1521)
hydroksipropyyliselluloosa (E 463)
talkki (E 553b)
piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E 551)
polysorbaatti 80 (E 433)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

OPA/Al/PVC folioläpipainopakkaukset.

Pakkauskoko: viisi läpipainopakkausta, joista jokainen sisältää neljä nirmatrelviiritablettia ja kaksi ritonaviiritablettia aamu- ja iltanaannosta varten (yhteensä 30 tablettia).

Pakkauskoko: yksi läpipainopakkaus, joka sisältää kuusi nirmatrelviiritablettia ja viisi ritonaviiritablettia kerran päivässä otettavaa annosta varten (yhteensä 11 tablettia).

Pakkauskoko: viisi läpipainopakkausta, joista jokainen sisältää kaksi nirmatrelviiritablettia ja kaksi ritonaviiritablettia aamu- ja iltanaannosta varten (yhteensä 20 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1625/001
EU/1/22/1625/002
EU/1/22/1625/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. tammikuuta 2022
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. marraskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.11.2025

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.