

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena rožnata filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg nirmatrelvirja.

Ena bela filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg ritonavirja.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena rožnata 150 mg filmsko obložena tableta nirmatrelvirja vsebuje 176 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

### Nirmatrelvir

filmsko obložena tableta (tableta)

Rožnata, ovalna, dolžine približno 17,6 mm in širine približno 8,6 mm, z vtisnjeno oznako "PFE" na eni strani in "3CL" na drugi strani.

### Ritonavir

filmsko obložena tableta (tableta)

Bela do belkasta tableta v obliki kapsule, dolžine približno 17,1 mm in širine približno 9,1 mm, z vtisnjeno oznako "H" na eni strani in "R9" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Paxlovid je indicirano za zdravljenje koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19) pri odraslih, ki ne potrebujejo dodatnega kisika in pri katerih obstaja povečano tveganje za napredovanje bolezni COVID-19 v hudo obliko (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 300 mg nirmatrelvirja (dve 150 mg tableti) s 100 mg ritonavirja (ena 100 mg tableta), ki jih je treba jemati skupaj peroralno vsakih 12 ur v obdobju 5 dni. Zdravilo Paxlovid je treba uporabiti čim prej po diagnosticiranju bolezni COVID-19 in v 5 dneh po pojavu simptomov.

Priporočljivo je, da bolnik zaključi celoten 5-dnevni cikel zdravljenja, tudi če potrebuje hospitalizacijo zaradi hude ali kritične oblike bolezni COVID-19 po začetku zdravljenja z zdravilom Paxlovid.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Paxlovid v do 8 urah od običajnega časa jemanja, ga mora vzeti takoj, ko je mogoče, in nadaljevati z običajnim urnikom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek za več

kot 8 ur, izpuščenega odmerka ne sme vzeti, ampak mora vzeti naslednji odmerek ob redno načrtovanem času. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil pozabljeni odmerek.

### Posebne populacije

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (eGFR od  $\geq 60$  do  $< 90$  ml/min) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (eGFR od  $\geq 30$  do  $< 60$  ml/min) je treba odmerek zdravila Paxlovid zmanjšati na 150 mg/100 mg nirmatrelvirja/ritonavirja vsakih 12 ur v obdobju 5 dni v izogib prekomerni izpostavljenosti (te prilagoditve odmerka niso klinično preskušali). Zdravila Paxlovid se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic [eGFR  $< 30$  ml/min, vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo na hemodializi] (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### **Posebna pozornost pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic**

Pretisni omot z dnevnim odmerkom vsebuje dva ločena razdelka, od katerih vsak vsebuje po dve tableti nirmatrelvirja in eno tableto ritonavirja, kar ustreza standardnemu odmerku, ki ga je treba vzeti vsak dan.

Bolnike z zmerno okvaro ledvic je zato treba opozoriti, da morajo vzeti samo eno tableto nirmatrelvirja skupaj z eno tableto ritonavirja vsakih 12 ur.

#### *Okvara jeter*

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago (razred A po klasifikaciji Child-Pugh) ali zmerno (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) okvaro jeter ni potrebno. Zdravilo Paxlovid se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Sočasno zdravljenje s shemo, ki vsebuje ritonavir ali kobicistat*

Prilagajanje odmerka zdravila Paxlovid ni potrebno. Bolniki z diagnozo okužbe z virusom humane imunskve pomanjkljivosti (HIV) ali virusom hepatitisa C (HCV), ki prejemajo shemo, ki vsebuje ritonavir ali kobicistat, morajo nadaljevati zdravljenje, kot je indicirano.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Paxlovid pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

za peroralno uporabo

Nirmatrelvir je treba jemati sočasno z ritonavirjem. Nepravilno sočasno jemanje nirmatrelvirja z ritonavirjem bo povzročilo nezadostne ravni te učinkovine v plazmi za doseganje želenega terapevtskega učinka.

Zdravilo Paxlovid se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba zaužiti cele in se jih ne sme žvečiti, lomiti ali drobiti, saj podatkov trenutno ni na voljo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Spodaj navedena zdravila služijo samo kot smernice in ne pomenijo celovitega seznama vseh možnih zdravil, ki so kontraindicirana z zdravilom Paxlovid.

Zdravila, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in katerih zvišane koncentracije so povezane z resnimi in/ali življenjsko ogrožajočimi reakcijami.

- Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1: alfuzosin
- Antianginozna zdravila: ranolazin

- Antiaritmiki: amjodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, kinidin
- Antibiotiki: fusidna kislina
- Zdravila proti raku: neratinib, venetoklaks
- Zdravila proti putiki: kolhicin
- Antihistaminiki: terfenadin
- Antipsihotiki/nevroleptiki: klozapin, lurasidon, pimozid, kvetiapin
- Zdravila za zdravljenje benigne hiperplazije prostate: silodozin
- Zdravila za srce in ožilje: eplerenon, ivabradin
- Derivati alkaloidov ergot: dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin
- Zdravila, ki vplivajo na motiliteto prebavil: cisaprid
- Imunosupresivi: voklosporin
- Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov:
  - Zaviralci reduktaze HMG-CoA: lovastatin, simvastatin
  - Zaviralci mikrosomske prenašalne beljakovine za trigliceride (MTTP – microsomal triglyceride transfer protein): lomitapid
- Zdravila za zdravljenje migrene: eletriptan
- Zaviralci PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedativi/hipnotiki: klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, peroralni midazolam in triazolam
- Antagonisti vazopresinskih receptorjev: tolvaptan

Zdravila, ki so močni induktorji CYP3A, kjer bi bile pomembno znižane koncentracije nirmatrelvirja/ritonavirja v plazmi lahko povezane z morebitno izgubo virološkega odziva in možno odpornostjo.

- Antibiotiki: rifampicin
- Zdravila proti raku: apalutamid
- Antikonvulzivi: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- Zdravila rastlinskega izvora: šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Zdravljenja z zdravilom Paxlovid ne smemo začeti takoj po prekinitvi zdravljenja z induktorji CYP3A4 zaradi zapoznelega prenehanja delovanja nedavno ukinjenega induktorja CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Razmisliti je treba o multidisciplinarnem pristopu (npr. pristopu, ki vključuje zdravnike in specialiste klinične farmakologije) za določitev ustreznega časa za uvedbo zdravljenja z zdravilom Paxlovid, pri čemer je treba upoštevati zapoznelo prenehanje delovanja nedavno ukinjenega induktorja CYP3A in potrebo po uvedbi zdravljenja z zdravilom Paxlovid v 5 dneh od pojava simptomov.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Tveganje za resne neželene učinke zaradi medsebojnega delovanja z drugimi zdravili

Obvladovanje medsebojnega delovanja zdravil pri bolnikih s COVID-19 z visokim tveganjem, ki sočasno prejemajo več zdravil, je lahko zapleteno in zahteva temeljito razumevanje narave in obsega medsebojnega delovanja z vsemi sočasno uporabljenimi zdravili. Pri nekaterih bolnikih je treba razmisliti o multidisciplinarnem pristopu (npr. pristopu, ki vključuje zdravnike in specialiste klinične farmakologije) za obvladovanje medsebojnega delovanja zdravil, zlasti v primeru prekinitve zdravljenja s sočasno uporabljenimi zdravili, zmanjšanja njihovega odmerka ali če je potrebno spremljanje neželenih učinkov.

##### *Učinki zdravila Paxlovid na druga zdravila*

Uvedba zdravila Paxlovid, zaviralca CYP3A, pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki se presnavljajo preko CYP3A, ali uvedba zdravil, ki se presnavljajo preko CYP3A, pri bolnikih, ki že prejemajo zdravilo Paxlovid, lahko zviša plazemske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo preko CYP3A (glejte poglavje 4.5).

### *Sočasno dajanje zdravila Paxlovid z zaviralci kalcinevrina in zaviralci mTOR*

Za obvladovanje kompleksnosti tega sočasnega dajanja je potrebno posvetovanje z multidisciplinarnim timom (ki vključuje npr. zdravnike, specialiste za imunosupresivno zdravljenje in/ali specialiste klinične farmakologije), s skrbnim in rednim spremljanjem serumskih koncentracij imunosupresiva ter prilagajanjem odmerka imunosupresiva skladno z najnovejšimi smernicami (glejte poglavje 4.5).

### *Učinki drugih zdravil na zdravilo Paxlovid*

Uvedba zdravil, ki zavirajo ali inducirajo CYP3A, lahko zviša oziroma zniža koncentracije zdravila Paxlovid.

Ta medsebojna delovanja lahko privedejo do:

- klinično pomembnih neželenih učinkov, ki potencialno lahko privedejo do hudih, življenjsko ogrožajočih ali smrtnih dogodkov zaradi večje izpostavljenosti sočasno dajanim zdravilom;
- klinično pomembnih neželenih učinkov zaradi večje izpostavljenosti zdravilu Paxlovid;
- izgube terapevtskega učinka zdravila Paxlovid in možnega razvoja odpornosti virusa.

Glejte Preglednico 1 za zdravila, ki so kontraindicirana za sočasno uporabo z nirmatrelvirjem/ritonavirjem, in za potencialno pomembna medsebojna delovanja z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5). Pred zdravljenjem z zdravilom Paxlovid in med zdravljenjem z njim je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravili; med zdravljenjem z zdravilom Paxlovid je treba preverjati sočasna zdravila in bolnika spremljati glede neželenih učinkov, povezanih s sočasno dajanimi zdravili.

### Preobčutljivostne reakcije

Pri zdravilu Paxlovid so poročali o anafilaksiji in drugih preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavje 4.8). Pri ritonavirju, ki je sestavina zdravila Paxlovid, so poročali o primerih toksične epidermalne nekrolize in Stevens-Johnsonovega sindroma (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Norvir). Če se pojavijo znaki in simptomi klinično pomembne preobčutljivostne reakcije ali anafilaksije, nemudoma prekinite zdravljenje z zdravilom Paxlovid in uvedite zdravljenje z ustreznimi zdravili in/ali podporno oskrbo.

### Huda okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo) ni na voljo kliničnih podatkov. Na podlagi farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) lahko uporaba zdravila Paxlovid pri bolnikih s hudo ledvično okvaro povzroči prekomerno izpostavljenost s potencialno toksičnostjo. V fazi, dokler se čaka na namensko raziskavo, ni bilo mogoče podati nobenega priporočila glede prilagoditve odmerka. Zato se zdravila Paxlovid ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min, vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo na hemodializi).

### Huda okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni na voljo farmakokinetičnih in kliničnih podatkov. Zato se zdravila Paxlovid ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

### Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir, je prišlo do zvečanja vrednosti jetrnih transaminaz, kliničnega hepatitisa in zlatenice. Zato je pri dajanju zdravila Paxlovid bolnikom z obstoječimi boleznimi jeter, nenormalnostmi jetrnih encimov ali hepatitisom potrebna previdnost.

## Zvišanje krvnega tlaka

Med zdravljenjem z zdravilom Paxlovid so poročali o primerih hipertenzije, ki na splošno ni bila resna in je bila prehodna. Posebno pozornost je treba nameniti zlasti starejšim bolnikom, vključno z rednim spremljanjem krvnega tlaka, saj pri njih obstaja večje tveganje za pojav resnih zapletov, povezanih s hipertenzijo.

## Tveganje za pojav odpornosti HIV-1

Ker nirmatrelvir dajemo hkrati z ritonavirjem, lahko pri posameznikih z nenadzorovano ali nediagnosticsirano okužbo z virusom HIV-1 obstaja tveganje za razvoj odpornosti virusa HIV-1 proti zaviralcem proteaze HIV.

## Pomožne snovi

Tablete nirmatrelvirja vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Tableti nirmatrelvirja in ritonavirja vsebujeta vsaka po manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Učinek drugih zdravil na zdravilo Paxlovid

Nirmatrelvir in ritonavir sta substrata CYP3A.

Sočasno dajanje zdravila Paxlovid z zdravili, ki inducirajo CYP3A, lahko zniža plazemske koncentracije nirmatrelvirja in ritonavirja ter zmanjša terapevtski učinek zdravila Paxlovid.

Sočasno dajanje zdravila Paxlovid z zdravili, ki zavirajo CYP3A4, lahko zviša plazemske koncentracije nirmatrelvirja in ritonavirja.

### Učinki zdravila Paxlovid na druga zdravila

#### *Zdravila, ki so substrati CYP3A4*

Zdravilo Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) je močan zaviralec CYP3A in zviša plazemske koncentracije zdravil, ki se pretežno presnavljajo preko CYP3A. Zato je sočasno dajanje nirmatrelvirja/ritonavirja z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in katerih zvišane koncentracije v plazmi so povezane z resnimi in/ali življenjsko ogrožajočimi neželenimi učinki, kontraindicirano (glejte preglednico 1). Sočasno dajanje drugih substratov CYP3A4, ki bi lahko privedlo do potencialno pomembnega medsebojnega delovanja (glejte preglednico 1), pride v poštev samo, če koristi odtehtajo tveganja.

#### *Zdravila, ki so substrati CYP2D6*

Na podlagi študij *in vitro* ima ritonavir veliko afiniteto za več izooblik citokroma P450 (CYP) in lahko zavira oksidacijo v naslednjem vrstnem redu: CYP3A4 > CYP2D6. Sočasno dajanje zdravila Paxlovid z zdravili substrati CYP2D6, lahko zviša koncentracijo substrata CYP2D6.

#### *Zdravila, ki so substrati P-glikoproteina*

Zdravilo Paxlovid ima tudi veliko afiniteto za P-glikoprotein (P-gp) in zavira ta prenašalec; zato je v primeru sočasnega zdravljenja potrebna previdnost. Potrebno je natančno spremljanje varnosti in učinkovitosti zdravila in ustrezno prilagajanje oz. zmanjšanje odmerka ali pa se je treba sočasni uporabi izogniti.

Zdravilo Paxlovid lahko inducira glukuronidacijo in oksidacijo preko CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19, s čimer poveča biotransformacijo nekaterih zdravil, ki se presnavljajo po teh

poteh, in lahko povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša oziroma skrajša njihov terapevtski učinek.

Na podlagi študij *in vitro* obstaja možnost, da nirmatrelvir zavira MDR1 in OATP1B1 v klinično pomembnih koncentracijah.

Namenske študije medsebojnega delovanja zdravil, ki so jih opravili z zdravilom Paxlovid, kažejo, da do medsebojnega delovanja zdravil prihaja predvsem zaradi ritonavirja. Zato medsebojna delovanja zdravil, ki so povezana z ritonavirjem, veljajo tudi za zdravilo Paxlovid.

Zdravila, naštetá v preglednici 1, služijo samo kot smernice in ne pomenijo celovitega seznama vseh možnih zdravil, ki so kontraindicirana ali bi lahko medsebojno delovala z nirmatrelvirjem/ritonavirjem.

**Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C <sub>max</sub> )	Klinične opombe
Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa <sub>1</sub>	↑ alfuzosin	Zvišane koncentracije alfuzosina v plazmi lahko privedejo do hude hipotenzije, zato je kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).
Derivati amfetamina	↑ amfetamin	Ritonavir, ki ga odmerjamo kot protiretrovirusno zdravilo, verjetno zavira CYP2D6, zato je pričakovati zvišanje koncentracij amfetamina in njegovih derivatov. Pri sočasnem dajanju teh zdravil in zdravila Paxlovid je priporočljivo skrbno spremljanje neželenih učinkov.
Analgetiki	↑ buprenorfin (57 %, 77 %)	Povečanje koncentracij buprenorfina in njegovega aktivnega presnovka v plazmi ni privedlo do klinično pomembnih farmakodinamičnih sprememb v populaciji bolnikov z opioidno toleranco. Pri hkratnem odmerjanju zato prilagajanje odmerka buprenorfina morda ne bo potrebno.
	↑ fentanil	Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, zavira CYP3A4, zato je pričakovati zvišanje koncentracij fentanila v plazmi. Kadar dajemo fentanil sočasno z ritonavirjem, je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov (vključno z depresijo dihanja).
	↓ metadon (36 %, 38 %)	Pri sočasnem dajanju z ritonavirjem, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, bo zaradi indukcije glukuronidacije morda potreben večji odmerek metadona. O prilagajanju odmerka je treba razmisliti na podlagi bolnikovega kliničnega odziva na zdravljenje z metadonom.
	↓ morfin	Ravni morfina se lahko znižajo zaradi indukcije glukuronidacije s sočasno uporabljenim ritonavirjem, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec.

**Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C <sub>max</sub> )	Klinične opombe
	↑ petidin  ↓ piroksikam	Sočasno dajanje lahko povzroči povečane ali podaljšane učinke opioidov. Če je sočasna uporaba nujna, razmislite o zmanjšanju odmerka petidina. Spremljajte depresijo dihanja in sedacijo.  Zmanjšana izpostavljenost piroksikamu zaradi indukcije CYP2C9 z zdravilom Paxlovid.
Antianginozna zdravila	↑ ranolazin	Ker ritonavir zavira CYP3A, je pričakovati zvišanje koncentracij ranolazina. Sočasno dajanje z ranolazinom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
Antiaritmiki	↑ amjodaron, ↑ dronedaron, ↑ flekainid, ↑ propafenon, ↑ kinidin  ↑ digoksin	Sočasno dajanje ritonavirja verjetno povzroči zvišanje koncentracij amjodarona, dronedarona, flekainida, propafenona in kinidina v plazmi, zato je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).  To medsebojno delovanje je lahko posledica spremenjenega, s P-gp posredovanega izločanja digoksina zaradi ritonavirja, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec. Pričakovati je zvišanje koncentracije digoksina. Po možnosti spremljajte ravni digoksina in varnost ter učinkovitost digoksina.
Zdravila proti astmi	↓ teofilin (43 %, 32 %)	Pri sočasnem dajanju z ritonavirjem je zaradi indukcije CYP1A2 morda potreben večji odmerek teofilina.
Zdravila proti raku	↑ abemaciclib  ↑ afatinib  ↑ apalutamid	Koncentracije v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja CYP3A4 z ritonavirjem. Sočasnemu dajanju abemacicliba in zdravila Paxlovid se je treba izogibati. Če presodimo, da je sočasno dajanje neizogibno, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za abemaciclib za priporočila o prilagajanju odmerka. Bolnike spremljajte glede neželenih učinkov zdravila, povezanih z abemaciclibom.  Koncentracije v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP-Breast Cancer Resistance Protein) in akutnega zaviranja P-gp z ritonavirjem. Obseg zvečanja vrednosti AUC in C <sub>max</sub> je odvisen od časa dajanja ritonavirja. Pri dajanju afatiniba z zdravilom Paxlovid je potrebna previdnost (glejte SmPC za afatinib). Bolnike spremljajte glede neželenih učinkov zdravila, povezanih z afatinibom.  Apalutamid je zmeren do močan induktor CYP3A4, kar lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti nirmatrelvirju/ritonavirju in potencialne izgube virološkega odziva. Poleg

**Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C <sub>max</sub> )	Klinične opombe
		tega se lahko koncentracije apalutamida v serumu ob sočasnem dajanju z ritonavirjem zvišajo, kar povzroči možnost resnih neželenih učinkov, vključno z epileptičnim napadom. Sočasna uporaba zdravila Paxlovid in apalutamida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
	↑ ceritinib	Koncentracije ceritiniba v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja CYP3A in P-gp z ritonavirjem. Pri dajanju ceritiniba z zdravilom Paxlovid je potrebna previdnost. Za priporočila o prilagajanju odmerka glejte SmPC za ceritinib. Bolnike spremljajte glede neželenih učinkov zdravila, povezanih s ceritinibom.
	↑ dasatinib, ↑ nilotinib, ↑ vinblastin, ↑ vinkristin	Pri sočasnem dajanju z ritonavirjem se lahko koncentracije v serumu zvišajo, kar povzroči možnost povečane incidence neželenih učinkov.
	↑ enkorafenib	Koncentracije enkorafeniba v serumu se lahko pri sočasnem dajanju z ritonavirjem zvišajo, kar lahko poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem za resne neželene učinke, kot je podaljšanje intervala QT. Sočasnemu dajanju enkorafeniba in ritonavirja se je treba izogibati. Če presodimo, da korist odtehta tveganje in ritonavir moramo uporabiti, je treba bolnike skrbno spremljati glede varnosti.
	↑ fostamatinib	Sočasno dajanje fostamatiniba z ritonavirjem lahko poveča izpostavljenost presnovku fostamatiniba R406, kar povzroči z odmerkom povezane neželene učinke, kot so hepatotoksičnost, nevtropenija, hipertenzija ali diareja. Ob pojavu teh učinkov glejte SmPC za fostamatinib za priporočila o zmanjšanju odmerka.
	↑ ibrutinib	Koncentracije ibrutiniba v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja CYP3A z ritonavirjem, kar povzroči povečano tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem za sindrom tumorske lize. Sočasnemu dajanju ibrutiniba in ritonavirja se je treba izogibati. Če presodimo, da korist odtehta tveganje in ritonavir moramo uporabiti, zmanjšajte odmerek ibrutiniba na 140 mg in bolnika skrbno spremljajte glede toksičnosti.
	↑ neratinib	Koncentracije v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja CYP3A4 z ritonavirjem.

**Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C <sub>max</sub> )	Klinične opombe
	↑ venetoklaks	<p>Sočasna uporaba neratiniba in zdravila Paxlovid je kontraindicirana zaradi potencialnih resnih in/ali življenjsko ogrožajočih reakcij, vključno s hepatotoksičnostjo (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Koncentracije v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja CYP3A z ritonavirjem, kar povzroči povečano tveganje za sindrom tumorske lize ob uvedbi odmerka in v fazi povečevanja odmerka, zato je kontraindiciran (glejte poglavje 4.3 in SmPC za venetoklaks). Pri bolnikih, ki so zaključili fazo povečevanja odmerka in so na stalnem dnevnem odmerku venetoklaksa, zmanjšajte odmerek venetoklaksa za vsaj 75 %, kadar ga uporabljate z močnimi zaviralci CYP3A (za navodila glede odmerjanja glejte SmPC za venetoklaks).</p>
Antikoagulanti	<p>↑ dabigatran (94 %, 133 %)*</p> <p>↑ rivaroksaban (153 %, 53 %)</p> <p>varfarin,                      ↑↓ S-varfarin (9 %, 9 %),                      ↓↔ R-varfarin (33 %)</p>	<p>Pri sočasnem dajanju zdravila Paxlovid je pričakovati zvišanje koncentracij dabigatrana, kar povzroči povečano tveganje za krvavitve. Zmanjšajte odmerek dabigatrana ali se izogibajte sočasni uporabi. Za več informacij glejte informacije o zdravilu za dabigatran.</p> <p>Zaviranje CYP3A in P-gp privede do zvišanja ravni rivaroksabana v plazmi in povečanja njegovih farmakodinamičnih učinkov, kar lahko privede do povečanega tveganja za krvavitev. Zato uporaba zdravila Paxlovid pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban, ni priporočljiva.</p> <p>Pri sočasnem dajanju z ritonavirjem indukcija CYP1A2 in CYP2C9 privede do znižanja ravni R-varfarina, opaženi učinek na farmakokinetiko S-varfarina pa je majhen. Znižanje ravni R-varfarina lahko privede do zmanjšane antikoagulacijskega delovanja, zato je pri sočasnem dajanju varfarina in ritonavirja priporočljivo spremljanje antikoagulacijskih parametrov.</p>
Antikonvulzivi	<p>karbamazepin*,                      fenobarbital,                      fenitoin</p> <p>↓ divalproeks,                      lamotrigin,                      fenitoin</p>	<p>Karbamazepin zmanjša vrednosti AUC in C<sub>max</sub> nirmatrelvirja za 55 % oziroma 43 %.</p> <p>Fenobarbital in fenitoin sta močna induktorja CYP3A4, kar lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti nirmatrelvirju/ritonavirju in potencialne izgube virološkega odziva. Sočasna uporaba karbamazepina, fenobarbitala in fenitoina z zdravilom Paxlovid je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, inducira oksidacijo preko CYP2C9 in glukuronidacijo, zato je pričakovati znižanje</p>

**Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C <sub>max</sub> )	Klinične opombe
		koncentracij antikonvulzivov v plazmi. Pri sočasnem dajanju teh zdravil in ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje ravni v serumu in terapevtskih učinkov. Fenitoin lahko zniža ravni ritonavirja v serumu.
Antikortikosteroidi	↑ ketokonazol (3,4-krat, 55%)	Ritonavir zavira s CYP3A posredovano presnovo ketokonazola. Zaradi povečane incidence neželenih učinkov na prebavila in jetra je treba pri sočasnem dajanju z ritonavirjem razmisliti o zmanjšanju odmerka ketokonazola.
Antidepresivi	↑ amitriptilin, fluoksetin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin	Ritonavir, ki ga odmerjamo kot protiretrovirusno zdravilo, verjetno zavira CYP2D6, zato je pričakovati zvišanje koncentracij imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoksetina, paroksetina ali sertralina. Pri sočasnem dajanju teh zdravil in protiretrovirusnih odmerkov ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).
Zdravila proti putiki	↑ kolhicin	Pri sočasnem dajanju z ritonavirjem je pričakovati zvišanje koncentracij kolhicina. Pri bolnikih, ki so se zdravili s kolhicinom in ritonavirjem, so poročali o življenjsko ogrožajočih in smrtnih medsebojnih delovanjih med zdravili (zaviranje CYP3A4 in P-gp). Sočasna uporaba kolhicina in zdravila Paxlovid je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Zdravila proti HCV	↑ glekaprevir/pibrentasvir	Koncentracije v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja P-gp, BCRP in OATP1B z ritonavirjem. Sočasno dajanje glekaprevirja/pibrentasvirja in zdravila Paxlovid ni priporočljivo zaradi povečanega tveganja za zvečanja vrednosti ALT, kar je povezano s povečano izpostavljenostjo glekaprevirju.
Antihistaminiki	↑ feksofenadin  ↑ loratadin  ↑ terfenadin	Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, lahko spremeni s P-gp posredovano izločanje feksofenadina, kar povzroči zvišanje koncentracij feksofenadina.  Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, zavira CYP3A, zato je pričakovati zvišanje koncentracij loratadina v plazmi. Pri sočasnem dajanju loratadina in ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.  Zvišane koncentracije terfenadina v plazmi. S tem se poveča tveganje za resne aritmije zaradi tega zdravila, zato je sočasna uporaba z zdravilom Paxlovid kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Zdravila proti HIV	↑ efavirenz (21 %)	Pri sočasnem dajanju efavirenza in ritonavirja so opazili večjo pogostnost neželenih učinkov (npr.

**Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C <sub>max</sub> )	Klinične opombe
	<p>↑ maravirok (161 %, 28 %)</p> <p>↓ raltegravir (16 %, 1 %)</p> <p>↓ zidovudin (25 %, ND)</p>	<p>omotice, navzee, parestezije) in laboratorijskih nepravilnosti (zvečanj vrednosti jetrnih encimov).</p> <p>Ritonavir zviša ravni maraviroka v serumu, kar je posledica zaviranja CYP3A. Maravirok lahko dajemo z ritonavirjem, da povečamo izpostavljenost maraviroku. Za več informacij glejte SmPC za maravirok.</p> <p>Sočasno dajanje ritonavirja in raltegravirja povzroči manjše znižanje ravni raltegravirja.</p> <p>Ritonavir lahko inducira glukuronidacijo zidovudina, kar povzroči nekoliko znižanje ravni zidovudina. Spreminjanje odmerka ne bi smelo biti potrebno.</p>
Zdravila za zdravljenje in preprečevanje okužb	<p>↓ atovakon</p> <p>↑ bedakilin</p> <p>↑ klaritromicin (77 %, 31 %), ↓ presnovek 14-OH klaritromicin (100 %, 99 %)</p> <p>delamanid</p>	<p>Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, inducira glukuronidacijo, zato je pričakovati znižanje koncentracij atovakona v plazmi. Pri sočasnem dajanju atovakona z ritonavirjem je priporočljivo skrbno spremljanje ravni v serumu in terapevtskih učinkov.</p> <p>Študij medsebojnega delovanja samo z ritonavirjem ni na voljo. Zaradi tveganja za neželene učinke, povezane z bedakilinom, se je treba sočasnemu dajanju izogibati. Če korist odtehta tveganje, je pri sočasnem dajanju bedakilina z ritonavirjem potrebna previdnost. Priporočljivo je pogostejše spremljanje z elektrokardiogramom in spremljanje transaminaz (glejte SmPC za bedakilin).</p> <p>Zaradi širokega terapevtskega okna klaritromicina zmanjšanje odmerka pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ne bi smelo biti potrebno. Klaritromicina v odmerkih, večjih od 1 g na dan, ne smemo dajati sočasno z ritonavirjem, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec. Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka klaritromicina: pri bolnikih z očistkom kreatinina od 30 do 60 ml/min je treba odmerek zmanjšati za 50 % (za bolnike s hudo okvaro ledvic glejte poglavje 4.2).</p> <p>Študij medsebojnega delovanja samo z ritonavirjem ni na voljo. V študiji medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih prostovoljcih z delamanidom 100 mg dvakrat na dan in lopinavirjem/ritonavirjem 400/100 mg dvakrat na dan v obdobju 14 dni se je izpostavljenost</p>

**Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C <sub>max</sub> )	Klinične opombe
	<p>↑ eritromicin, ↑ itrakonazol*</p> <p>↑ fusidna kislina</p> <p>↑ rifabutin (4-krat, 2,5-krat), ↑ presnovek 25-<i>O</i>-dezacetil-rifabutin (38-krat, 16-krat)</p> <p>rifampicin</p> <p>sulfametoksazol/trimetoprim</p> <p>↓ vorikonazol (39 %, 24 %)</p>	<p>presnovku delamanida DM-6705 zvečala za 30 %. Če presodimo, da je sočasno dajanje delamanida z ritonavirjem nujno potrebno, je zaradi tveganja za podaljšanje intervala QTc, ki je povezano z DM-6705, priporočljivo zelo pogosto spremljanje z EKG skozi celotno obdobje zdravljenja z zdravilom Paxlovid (glejte poglavje 4.4 in SmPC za delamanid).</p> <p>Itrakonazol zveča vrednosti AUC in C<sub>max</sub> nirmatrelvirja za 39 % oziroma 19 %. Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, zavira CYP3A4, zato je pričakovati zvišanje koncentracij itrakonazola in eritromicina v plazmi. Pri sočasnem dajanju eritromicina ali itrakonazola in ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.</p> <p>Sočasno dajanje ritonavirja verjetno povzroči zvišanje koncentracij fusidne kisline in ritonavirja v plazmi ter je zato kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Zaradi velikega zvečanja vrednosti AUC rifabutina je lahko pri sočasnem dajanju z ritonavirjem, kot farmakokinetičnim ojačevalcem, indicirano zmanjšanje odmerka rifabutina na 150 mg 3-krat na teden.</p> <p>Rifampicin je močan induktor CYP3A4, kar lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti nirmatrelvirju/ritonavirju in potencialne izgube virološkega odziva. Sočasna uporaba rifampicina in zdravila Paxlovid je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Spreminjanje odmerka sulfametoksazola/trimetoprime med sočasnim zdravljenjem z ritonavirjem ne bi smelo biti potrebno.</p> <p>Sočasnemu dajanju vorikonazola in ritonavirja, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, se je treba izogibati, razen če ocena koristi in tveganj pri bolniku upravičuje uporabo vorikonazola.</p>
Antipsihotiki	<p>↑ klozapin, ↑ pimoizid</p>	<p>Sočasno dajanje ritonavirja verjetno povzroči zvišanje koncentracij klozapina ali pimozida v plazmi, zato je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).</p>

**Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C <sub>max</sub> )	Klinične opombe
	↑ haloperidol, ↑ risperidon, ↑ tioridazin  ↑ lurasidon  ↑ kvetiapin	Ritonavir verjetno zavira CYP2D6, zato je pričakovati zvišanje koncentracij haloperidola, risperidona in tioridazina. Pri sočasnem dajanju teh zdravil in protiretrovirusnih odmerkov ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.  Ker ritonavir zavira CYP3A, je pričakovati zvišanje koncentracij lurasidona. Sočasno dajanje z lurasidonom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).  Ker ritonavir zavira CYP3A, je pričakovati zvišanje koncentracij kvetiapina. Sočasno dajanje zdravila Paxlovid in kvetiapina je kontraindicirano, saj lahko poveča s kvetiapihom povezano toksičnost (glejte poglavje 4.3).
Zdravila za zdravljenje benigne hiperplazije prostate	↑ silodozin	Sočasno dajanje je kontraindicirano zaradi morebitne posturalne hipotenzije (glejte poglavje 4.3).
Agonisti adrenergičnih receptorjev β <sub>2</sub> (dolgodelujoči)	↑ salmeterol	Ritonavir zavira CYP3A4, zato je pričakovati izrazito zvišanje koncentracij salmeterola v plazmi. Sočasna uporaba zato ni priporočljiva.
Antagonisti kalcijevih kanalčkov	↑ amlodipin, ↑ diltiazem, ↑ nifedipin  ↑ lerkanidipin	Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec ali protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A4, zato je pričakovati zvišanje koncentracij antagonistov kalcijevih kanalčkov v plazmi. Pri sočasnem dajanju amlodipina, diltiazema ali nifedipina in ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.  Sočasnemu dajanju lerkanidipina in zdravila Paxlovid se je treba izogibati.
Zdravila za srce in ožilje	↑ eplerenon  ↑ ivabradin	Sočasno dajanje z eplerenonom je kontraindicirano zaradi možnosti hiperkaliemije (glejte poglavje 4.3).  Sočasno dajanje z ivabradinom je kontraindicirano zaradi možnosti bradikardije ali motenj prevodnosti (glejte poglavje 4.3).
Antagonisti endotelina	↑ bosentan  ↑ riociguat	Sočasno dajanje bosentana in ritonavirja lahko zviša najvišje koncentracije bosentana v stanju dinamičnega ravnovesja (C <sub>max</sub> ) in vrednost AUC.  Koncentracije v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja CYP3A in P-gp z ritonavirjem. Sočasno dajanje riociguata in zdravila Paxlovid ni priporočljivo (glejte SmPC za riociguat).
Derivati alkaloidov ergot	↑ dihidroergotamin, ↑ ergonovin,	Sočasno dajanje ritonavirja verjetno povzroči zvišanje koncentracij derivatov alkaloidov ergot

**Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C <sub>max</sub> )	Klinične opombe
	↑ ergotamin, ↑ metilergonovin	v plazmi, zato je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
Zdravila, ki vplivajo na motiliteto prebavil	↑ cisaprid	Zvišane koncentracije cisaprida v plazmi. S tem se poveča tveganje za resne aritmije zaradi tega zdravila, zato je sočasna uporaba z zdravilom Paxlovid kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Zdravila rastlinskega izvora	šentjanževka	Zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko ( <i>Hypericum perforatum</i> ), zaradi tveganja za znižanje koncentracij nirmatrelovirja in ritonavirja v plazmi ter zmanjšanje njihovih kliničnih učinkov, zato je sočasna uporaba z zdravilom Paxlovid kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Zaviralci reduktaze HMG-CoA	↑ atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Pri sočasnem dajanju ritonavirja, ki ga odmerjamo kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični ojačevalec, je pričakovati izrazito zvišanje koncentracij zaviralcev reduktaze HMG-CoA, ki so močno odvisni od presnove preko CYP3A, kot sta lovastatin in simvastatin, v plazmi. Ker zvišane koncentracije lovastatina in simvastatina lahko povečajo dovzetnost bolnikov za miopatije, vključno z rabdomiolizo, je kombinacija teh zdravil z ritonavirjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Atorvastatin je manj odvisen od presnove preko CYP3A. Izločanje rosuvastatina sicer ni odvisno od CYP3A, vendar so pri sočasnem dajanju ritonavirja poročali o povečanju izpostavljenosti rosuvastatinu. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni jasen, morda pa je posledica zaviranja prenašalcev. Pri sočasni uporabi z ritonavirjem, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec ali protiretrovirusno zdravilo, je treba dati najmanjši možni odmerek atorvastatina ali rosuvastatina. Presnova pravastatina in fluvastatina ni odvisna od CYP3A in medsebojnega delovanja z ritonavirjem ni pričakovati. Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem reduktaze HMG-CoA, je priporočljiv pravastatin ali fluvastatin.
Hormonski kontraceptivi	↓ etinilestradiol (40 %, 32 %)	Zaradi znižanih koncentracij etinilestradiola je treba pri sočasni uporabi ritonavirja, ki ga odmerjamo kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični ojačevalec, razmisliti o pregradni ali drugih nehormonskih metodah kontracepcije. Ritonavir verjetno spremeni profil krvavitve iz maternice in zmanjša učinkovitost kontraceptivov, ki vsebujejo estradiol.
Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti	↑ voklosporin	Sočasno dajanje je kontraindicirano zaradi možnosti akutne in/ali kronične nefrotoksičnosti (glejte poglavje 4.3).



**Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C <sub>max</sub> )	Klinične opombe
	<p>↑ klorazepat, ↑ diazepam, ↑ estazolam, ↑ flurazepam</p> <p>↑ peroralni midazolam (1.330 %, 268 %)* in parenteralni midazolam</p> <p>↑ triazolam (&gt; 20-krat, 87 %)</p>	<p>Sočasno dajanje ritonavirja verjetno povzroči zvišanje koncentracij klorazepata, diazepama, estazolama in flurazepama v plazmi in je zato kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Midazolam se obširno presnavlja preko CYP3A4. Sočasno dajanje z zdravilom Paxlovid lahko povzroči veliko zvišanje koncentracije midazolama. Pričakovati je, da bodo koncentracije midazolama v plazmi pomembno višje pri peroralnem dajanju midazolama. Zato je sočasno dajanje zdravila Paxlovid s peroralnim midazolamom kontraindicirano (glejte poglavje 4.3), pri sočasnem dajanju zdravila Paxlovid in parenteralnega midazolama pa je potrebna previdnost. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama in drugih zaviralcev proteaz kažejo, da lahko pride do 3- do 4-kratnega zvišanja ravni midazolama v plazmi. Če zdravilo Paxlovid dajemo sočasno s parenteralnim midazolamom, moramo to izvajati na oddelku za intenzivno nego ali podobnem okolju, ki omogoča skrbno klinično spremljanje in ustrezno zdravniško obravnavo v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, zlasti če bomo dali več kot en odmerek midazolama.</p> <p>Sočasno dajanje ritonavirja verjetno povzroči zvišanje koncentracij triazolama v plazmi in je zato kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).</p>
Uspavala	↑ zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem in ritonavir lahko dajemo sočasno ob skrbnem spremljanju glede čezmernih sedativnih učinkov.
Prenehanje kajenja	↓ bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion se presnavlja predvsem preko CYP2B6. Pričakovati je, da bo sočasno dajanje bupropiona in ponavljajočih odmerkov ritonavirja znižalo ravni bupropiona. Ti učinki naj bi predstavljali indukcijo presnove bupropiona. Ker pa so dokazali, da ritonavir <i>in vitro</i> zavira tudi CYP2B6, ne smemo preseči priporočenega odmerka bupropiona. V nasprotju z dolgotrajnim dajanjem ritonavirja, po kratkotrajnem dajanju ritonavirja v majhnih odmerkih (200 mg dvakrat na dan v obdobju 2 dni) ni bilo pomembnega medsebojnega delovanja z bupropionom, kar kaže, da do znižanja koncentracij bupropiona morda pride šele nekaj dni po uvedbi sočasnega dajanja ritonavirja.

**Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C <sub>max</sub> )	Klinične opombe
Steroidi	budezonid, flutikazonijev propionat za inhaliranje, injiciranje ali intranazalno uporabo, triamcinolon	Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in flutikazonijev propionat za inhaliranje ali intranazalno uporabo, so poročali o sistemskih učinkih kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze (opazili so znižanja ravni kortizola v plazmi za 86 %); podobni učinki se lahko pojavijo tudi pri drugih kortikosteroidih, ki se presnavljajo preko CYP3A, npr. budezonidu in triamcinolonu. Zato sočasno dajanje ritonavirja, ki ga odmerjamo kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični ojačevalec, in teh glukokortikoidov ni priporočljivo, razen če morebitna korist zdravljenja odtehta tveganje za sistemske učinke kortikosteroidov. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka glukokortikoida s skrbnim spremljanjem lokalnih in sistemskih učinkov ali o prehodu na glukokortikoid, ki ni substrat CYP3A4 (npr. beklometazon). Poleg tega bo v primeru prenehanja uporabe glukokortikoidov morda potrebno postopno zmanjševanje odmerka v daljšem obdobju.
	↑ deksametazon	Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec ali protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A, zato je pričakovati zvišanje koncentracij deksametazona v plazmi. Pri sočasnem dajanju deksametazona in ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
	↑ prednizolon (28 %, 9 %)	Pri sočasnem dajanju prednizolona in ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov. Vrednost AUC presnovka prednizolona se je povečala za 37 % in 28 % po 4 oziroma 14 dneh ritonavirja.
Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni	levotiroksin	Poročali so o primerih iz obdobja trženja, ki kažejo na morebitno medsebojno delovanje med zdravili, ki vsebujejo ritonavir, in levotiroksinom. Pri bolnikih, ki se zdravijo z levotiroksinom, je treba spremljati vrednosti ščitnico spodbujajočega hormona (TSH – thyroid-stimulating hormone), in sicer vsaj prvi mesec po začetku in/ali koncu zdravljenja z ritonavirjem.
Antagonisti vazopresinskih receptorjev	↑ tolvaptan	Sočasno dajanje je kontraindicirano zaradi možnosti dehidracije, hipovolemije in hiperkaliemije (glejte poglavje 4.3).

Okrajšave: ALT = alanin-aminotransferaza, AUC = površina pod krivuljo (area under the curve).

\* Rezultati iz študij medsebojnega delovanja zdravil, opravljenih z zdravilom Paxlovid.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Ni podatkov o uporabi zdravila Paxlovid pri nosečnicah, ki bi zagotovili informacije o z zdravilom povezanim tveganju za neželene razvojne izide. Ženske v rodni dobi se morajo med zdravljenjem z zdravilom Paxlovid in iz previdnostnih razlogov še 7 dni po zaključku zdravljenja z zdravilom Paxlovid izogibati zanositvi.

Uporaba ritonavirja lahko zmanjša učinkovitost kombiniranih hormonskih kontraceptivov. Bolnicam, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Paxlovid in do konca enega menstrualnega cikla po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Paxlovid uporabljajo učinkovito alternativno kontracepcijsko metodo ali dodatno pregradno metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

### Nosečnost

Podatki o uporabi zdravila Paxlovid pri nosečnicah so omejeni.

Podatki o nirmatrelvirju pri živalih so pokazali škodljiv vpliv na razvoj pri kuncih (manjše telesne mase plodov), ne pa tudi pri podganah (glejte poglavje 5.3).

Večje število žensk, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene ritonavirju kaže, da stopnja prirojenih napak ni bila povečana v primerjavi s stopnjami, ki so jih opazili s sistemi za spremljanje prirojenih napak v populaciji.

Podatki o ritonavirju pri živalih so pokazali vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Paxlovid ne smete uporabljati pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z zdravilom Paxlovid.

### Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Paxlovid pri doječih materah ni.

Ni znano, ali je nirmatrelvir prisoten v materinem ali živalskem mleku in kakšni so njegovi učinki na dojenega novorojenca/otroka ali učinki na nastajanje mleka. Omejeni objavljeni podatki navajajo, da je ritonavir prisoten v materinem mleku. Informacij o učinkih ritonavirja na dojenega novorojenca/otroka ali na nastajanje mleka ni. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem in iz previdnostnih razlogov še 7 dni po zaključku zdravljenja z zdravilom Paxlovid je treba prenehati z dojenjem.

### Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Paxlovid (nirmatrelvir in ritonavir) ali ritonavirja samega na plodnost pri človeku ni. Tako nirmatrelvir kot ritonavir, preskušana ločeno, pri podganah nista imela vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Pri zdravilu Paxlovid je pričakovati, da ne bo imel vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z zdravilom Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg), so bili disgevizija (4,6 %), diareja (3,0 %), glavobol (1,2 %) in bruhanje (1,2 %).

### Seznam neželenih učinkov

Varnostni profil zdravila temelji na neželenih učinkih, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in spontanah poročilih.

Neželeni učinki v preglednici 2 spodaj so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

**Preglednica 2: Neželeni učinki zdravila Paxlovid**

<b>Organski sistem</b>	<b>Kategorija pogostnosti</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost vključno s pruritusom in izpuščajem
	redki	anafilaksija
Bolezni živčevja	pogosti	disgevizija, glavobol
Žilne bolezni	občasni	hipertenzija
Bolezni prebavil	pogosti občasni	diareja, bruhanje, navzea bolečina v trebuhu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	redki	splošno slabo počutje

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila Paxlovid mora obsegati splošne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Posebnega antidota za preveliko odmerjanje zdravila Paxlovid ni.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz, oznaka ATC: J05AE30

#### Mehanizem delovanja

Nirmatrelvir je peptidomimetični zaviralec glavne proteaze SARS-CoV-2 (Mpro), imenovane tudi 3C-podobna proteaza (3CLpro) ali proteaza nsp5. Zaradi zaviranja SARS-CoV-2 Mpro ta beljakovina ne more več procesirati poliproteinskih prekurzorjev, kar privede do preprečevanja virusne replikacije.

Ritonavir zavira presnovo nirmatrelvirja preko CYP3A in tako zagotavlja višje koncentracije nirmatrelvirja v plazmi.

#### Protivirusno delovanje

Nirmatrelvir je izkazal protivirusno delovanje proti okužbi s SARS-CoV-2 v diferenciranih normalnih človeških bronhialnih epitelijskih (dNHBE – differentiated normal human bronchial epithelial) celicah, primarni liniji pljučnih alveolarnih epitelijskih celic pri ljudeh (vrednost EC<sub>50</sub> 61,8 nM in vrednost EC<sub>90</sub> 181 nM), po 3 dneh izpostavljenosti zdravilu.

Protivirusno delovanje nirmatrelvirja proti podrazličicam omikron 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 in XBB.1.5 so ocenili v celicah Vero E6-TMPRSS2 v prisotnosti zaviralca P-gp. Mediana vrednost EC<sub>50</sub> nirmatrelvirja je bila 83 nM (območje: 39–146 nM) in proti podrazličicam omikron odraža spremembo vrednosti EC<sub>50</sub> za ≤ 1,5-krat glede na izolat USA-WA1/2020.

Poleg tega so v celicah Vero E6 z izbitim P-gp ocenili protivirusno delovanje nirmatrelvirja proti različicam SARS-CoV-2 alfa, beta, gama, delta, lambda, mi in omikron BA.1. Mediana vrednost EC<sub>50</sub> nirmatrelvirja je bila 25 nM (območje: 16–141 nM). Različica beta (B.1.351) je bila najmanj občutljiva različica, ki so jo testirali, s približno spremembo vrednosti EC<sub>50</sub> za 3,7-krat glede na izolat USA-WA1/2020. Vrednosti EC<sub>50</sub> pri drugih različicah so se spremenile za ≤ 1,1-krat glede na izolat USA-WA1/2020.

#### *Protivirusna odpornost v celičnih kulturah in biokemijskih testih*

Ostanke SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup>, ki bi lahko bili povezani z odpornostjo proti nirmatrelvirju, so odkrili z uporabo različnih metod, vključno s selekcijo odpornosti pri SARS-CoV-2, testiranjem rekombinantnih virusov SARS-CoV-2 s substitucijami v M<sup>pro</sup> in biokemijskimi testi z rekombinantno SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup>, ki je vsebovala substitucije aminokislin. V preglednici 3 so navedene substitucije v M<sup>pro</sup> in kombinacije substitucij v M<sup>pro</sup>, ki so jih opazili pri SARS-CoV-2 ob selekciji z nirmatrelvirjem v celični kulturi. Posamezne substitucije v M<sup>pro</sup> so navedene ne glede na to, ali so se pojavile samostojno ali v kombinaciji z drugimi substitucijami v M<sup>pro</sup>. Upoštevajte, da se substituciji S301P in T304I v M<sup>pro</sup> prekrivata z mestoma P6 in P3 na mestu cepitve nsp5/nsp6 na C-koncu M<sup>pro</sup>. Substitucije na drugih mestih cepitve M<sup>pro</sup> niso bile povezane z odpornostjo proti nirmatrelvirju v celični kulturi. Klinični pomen teh substitucij ni znan.

#### **Preglednica 3: Substitucije aminokislin v SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> ob selekciji z nirmatrelvirjem v celični kulturi (s spremembo vrednosti EC<sub>50</sub> za > 5-krat)**

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

Večina odkritih enojnih in nekatere dvojne substitucije aminokislin v M<sup>P<sup>ro</sup></sup>, ki so zmanjšale občutljivost SARS-CoV-2 za nirmatrelvir, so povzročile spremembo vrednosti EC<sub>50</sub> za < 5-krat v primerjavi s SARS-CoV-2 divjega tipa. Na splošno so trojne in nekatere dvojne substitucije aminokislin v M<sup>P<sup>ro</sup></sup> privedle do sprememb vrednosti EC<sub>50</sub> za > 5-krat v primerjavi z divjim tipom. Klinični pomen teh substitucij je treba nadalje pojasniti.

### Povrnitev virusnega bremena

Povrnitve virusne RNA v nosu po zdravljenju so opazili 10. dan in/ali 14. dan pri podskupini bolnikov, ki so v študiji EPIC-HR prejeli zdravilo Paxlovid in placebo, ne glede na simptome bolezni COVID-19. Do povrnitve virusa v študiji EPIC-HR je prišlo tako pri preskušancih, ki so se zdravili z zdravilom Paxlovid, kot pri nezdravljenih (placebo) preskušancih, vendar z numerično večjo incidenco v skupini z zdravilom Paxlovid (6,3 % v primerjavi s 4,2 %). Povrnitev virusa in ponovni pojav simptomov bolezni COVID-19 nista bila povezana z napredovanjem bolezni v hudo obliko, vključno s hospitalizacijo, smrtjo ali pojavom odpornosti.

### Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila Paxlovid temelji na vmesni analizi in podporni končni analizi študije EPIC-HR, randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije 2./3. faze pri 2.010 nehospitaliziranih simptomatskih odraslih preskušancih z laboratorijsko potrjeno diagnozo okužbe s SARS-CoV-2. Primerni preskušanci so bili stari 18 let ali več ter so imeli vsaj 1 od naslednjih dejavnikov tveganja za napredovanje bolezni v hudo obliko: sladkorno bolezen, čezmerno telesno maso (ITM > 25 kg/m<sup>2</sup>), kronično pljučno bolezen (vključno z astmo), kronično bolezen ledvic, trenutno kajenje, imunosupresivno bolezen ali imunosupresivno zdravljenje, srčno-žilno bolezen, hipertenzijo, anemijo srpastih celic, nevrološke razvojne motnje, aktivnega raka, odvisnost od medicinske tehnologije ali starost 60 let ali več, ne glede na pridružene bolezni. V študijo so vključili preskušance, katerim so se simptomi COVID-19 pojavili v ≤ 5 dneh. Iz študije so izključili posameznike z anamnezo predhodne okužbe s COVID-19 ali cepljenja proti COVID-19.

Preskušance so randomizirali (1 : 1) na prejemanje zdravila Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) ali placeba peroralno vsakih 12 ur v obdobju 5 dni. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež preskušancev, ki so jih hospitalizirali v povezavi z boleznijo COVID-19 ali so umrli iz kateregakoli vzroka do vključno 28. dneva. Analizo so opravili na modificiranem naboru preskušancev z namenom zdravljenja (mITT – modified intent-to-treat) [vsi zdravljeni preskušanci, pri katerih so se simptomi pojavili v ≤ 3 dneh in ob izhodišču niso prejeli zdravljenja s terapevtskimi monoklonskimi protitelesi (mAb – monoclonal antibodies) proti COVID-19 oziroma pri njih to zdravljenje ni bilo predvideno], v naboru za analizo mITT1 (vsi zdravljeni preskušanci, pri katerih so se simptomi pojavili v ≤ 5 dneh in ob izhodišču niso prejeli zdravljenja s terapevtskimi mAb proti COVID-19 oziroma pri njih to zdravljenje ni bilo predvideno) in v naboru za analizo mITT2 (vsi zdravljeni preskušanci, pri katerih so se simptomi pojavili v ≤ 5 dneh).

Skupno 2.113 preskušancev so randomizirali na prejemanje zdravila Paxlovid ali placeba. Ob izhodišču je bila povprečna starost 45 let, pri čemer je bilo 12 % preskušancev starih 65 let ali več (3 % preskušancev je bilo starih 75 let ali več); 51 % je bilo moških; 71 % je bilo belcev, 4 % temnopoltnih oz. Afroameričanov, 15 % Azijcev in 41 % hispanskega ali latinskoameriškega porekla; pri 67 % preskušancev so se simptomi pojavili v ≤ 3 dneh pred začetkom zdravljenja v študiji; 80 % je imelo ITM ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> (36 % ITM ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>); 11 % jih je imelo sladkorno bolezen; manj kot 1 % študijske populacije je imelo imunsko pomanjkljivost; 49 % preskušancev je bilo ob izhodišču serološko negativnih in 49 % jih je bilo serološko pozitivnih. Povprečno (SD) virusno breme ob izhodišču je bilo 4,71 log<sub>10</sub> kopij/ml (2,89); 27 % preskušancev je imelo virusno breme ob izhodišču > 10<sup>7</sup> (kopij/ml); 6,0 % preskušancev je v času randomizacije prejelo zdravljenje s terapevtskimi mAb proti COVID-19 oziroma je bilo pri njih to zdravljenje predvideno in so jih izključili iz analiz mITT in mITT1. Primarna različica SARS-CoV-2 v obeh skupinah zdravljenja je bila Delta (99 %), večinoma klada 21J.

Izhodišni demografski podatki in značilnosti bolezni med skupino z zdravilom Paxlovid in skupino s placebom so bili uravnoteženi.

Določanje primarne učinkovitosti je temeljilo na načrtovani vmesni analizi 754 preskušancev v populaciji mITT. Ocenjeno zmanjšanje tveganja je znašalo  $-6,5\%$ , z neprilagojenim 95 % IZ ( $-9,3\%$ ;  $-3,7\%$ ) in 95 % IZ ( $-10,92\%$ ,  $-2,09\%$ ) pri prilagajanju za večkratne primerjave. 2-stranska vrednost p je znašala  $< 0,0001$  z 2-stransko stopnjo pomembnosti 0,002.

V preglednici 4 so podani rezultati primarnega opazovanega dogodka v populaciji za analizo mITT1 za celoten nabor podatkov ob zaključku zadnje študije.

**Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti pri nehospitaliziranih odraslih s COVID-19, ki so prejeli odmerek v 5 dneh po pojavu simptomov in ki ob izhodišču niso prejeli zdravljenja z mAb proti COVID-19 (nabor za analizo mITT1<sup>b</sup>)**

	<b>Paxlovid (n = 977)</b>	<b>Placebo (n = 989)</b>
Hospitalizacija, povezana s COVID-19, ali smrt iz kateregakoli vzroka do vključno 28. dneva		
n (%)	9 (0,9 %)	64 (6,5 %)
Zmanjšanje v primerjavi s placebom <sup>a</sup> (95 % IZ), %	$-5,64$ ( $-7,31$ ; $-3,97$ )	
Vrednost p	$< 0,0001$	
Smrtnost zaradi kateregakoli vzroka do vključno 28. dneva, %	0	12 (1,2 %)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; COVID-19 = koronavirusna bolezen 2019 (Coronavirus Disease 2019); mAb = monoklonsko protitelo (monoclonal antibody); mITT1 = modificirana populacija z namenom zdravljenja 1 (modified intent-to-treat 1) (vsi preskušanci, ki so jih randomizirali na intervencijsko zdravljenje s preiskovanim zdravilom in so vzeli vsaj 1 odmerek preiskovanega zdravila ter opravili vsaj 1 obisk po začetku študije do vključno 28. dne, ob izhodišču niso prejeli zdravljenja s terapevtskimi mAb proti COVID-19 oziroma pri njih to zdravljenje ni bilo predvideno ter so jih začeli zdraviti v  $\leq 5$  dneh po pojavu simptomov COVID-19).

- Ocenjeni kumulativni delež preskušancev, ki so jih hospitalizirali ali so umrli do 28. dneva, so izračunali za vsako skupino zdravljenja po Kaplan-Meierjevi metodi, pri čemer so preskušance, katerih status hospitalizacije ali smrti do vključno 28. dneva ni bil znan, krnili v času prekinitve študije.
- Nabor podatkov za analizo so posodobili po naknadni odstranitvi podatkov za 133 preskušancev zaradi težav s kakovostjo GCP (GCP – good clinical practice).

Ocenjeno zmanjšanje tveganja je znašalo  $-6,1\%$  s 95 % IZ ( $-8,2\%$ ,  $-4,1\%$ ) pri preskušancih, ki so prejeli odmerek v 3 dneh po pojavu simptomov, in  $-4,6\%$  s 95 % IZ ( $-7,4\%$ ,  $-1,8\%$ ) v podskupini preskušancev mITT1, ki so prejeli odmerek  $> 3$  dni po pojavu simptomov.

V populacijah za končno analizo mITT in mITT2 so opazili konsistentne rezultate. V populacijo za analizo mITT so vključili skupno 1.318 preskušancev. Stopnja dogodkov v skupini z zdravilom Paxlovid je znašala 5/671 (0,75 %), v skupini s placebom pa 44/647 (6,80 %).

**Preglednica 5: Napredovanje bolezni COVID-19 (hospitalizacija ali smrt) do vključno 28. dneva pri simptomatskih odraslih s povečanim tveganjem za napredovanje bolezni v hudo obliko; nabor za analizo mITT1**

	<b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b>	<b>Placebo</b>
Število bolnikov	N = 977	N = 989
Serološko negativni	n = 475	n = 497
Bolniki, ki so jih hospitalizirali ali so umrli <sup>a</sup> (%)	8 (1,7 %)	56 (11,3 %)
Ocenjeni delež v 28 dneh [95 % IZ], %	1,72 (0,86; 3,40)	11,50 (8,97; 14,68)
ocenjeno zmanjšanje glede na placebo (95 % IZ)	$-9,79$ ( $-12,86$ ; $-6,72$ )	
Serološko pozitivni	n = 490	n = 479
Bolniki, ki so jih hospitalizirali ali so umrli <sup>a</sup> (%)	1 (0,2 %)	8 (1,7 %)
Ocenjeni delež v 28 dneh [95 % IZ], %	0,20 (0,03; 1,44)	1,68 (0,84; 3,33)
ocenjeno zmanjšanje glede na placebo (95 % IZ)	$-1,5$ ( $-2,70$ ; $-0,25$ )	

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; COVID-19 = koronavirusna bolezen 2019 (Coronavirus Disease 2019); mITT1 = modificirana populacija z namenom zdravljenja (modified intent-to-treat 1) (vsi

preskušanci, ki so jih randomizirali na intervencijsko zdravljenje s preiskovanim zdravilom in so vzeli vsaj 1 odmerek preiskovanega zdravila, ob izhodišču niso prejeli zdravljenja s terapevtskimi mAb proti COVID-19 oziroma pri njih to zdravljenje ni bilo predvideno ter so jih začeli zdraviti v  $\leq 5$  dneh po pojavu simptomov COVID-19).

Seropozitivnost so opredelili, če so dobili pozitivne rezultate pri serološkem imunskem testu, specifičnem za gostiteljska protitelesa proti virusnim beljakovinam S ali N.

Predstavljena sta razlika v deležih med 2 zdravljenima skupinama ter njen 95 % interval zaupanja na podlagi normalne aproksimacije podatkov.

a. Hospitalizacija, povezana s COVID-19, ali smrt iz kateregakoli vzroka.

Rezultati učinkovitosti pri populaciji mITT1 so bili konsistentni med podskupinami preskušancev, vključno s starostjo ( $\geq 65$  let) in vrednostjo ITM (ITM  $> 25$  in ITM  $> 30$ ) ter sladkorno boleznijo.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Paxlovid za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju COVID-19 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetiko nirmatrelvirja/ritonavirja so preučevali pri zdravih preskušancih in pri preskušancih z blago do zmerno obliko bolezni COVID-19.

Ritonavir dajemo skupaj z nirmatrelvirjem kot farmakokinetični ojačevalec, ki povzroči višje sistemske koncentracije in daljši razpolovni čas nirmatrelvirja.

Kaže, da je po ponavljajočih odmerkih nirmatrelvirja/ritonavirja 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg in 500 mg/100 mg, danih dvakrat na dan, povečanje sistemske izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja manj kot sorazmerno z odmerkom. Z večkratnim odmerjanjem v obdobju 10 dni je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo 2. dan, s približno 2-kratno akumulacijo. Sistemske izpostavljenosti 5. dan so bile pri vseh odmerkih podobne kot 10. dan.

### Absorpcija

Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka nirmatrelvirja/ritonavirja 300 mg/100 mg je v stanju dinamičnega ravnovesja geometrična sredina  $C_{max}$  nirmatrelvirja znašala 2,21  $\mu\text{g/ml}$ ,  $AUC_{inf}$  pa 23,01  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Mediani čas do  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) je znašal 3,00 h. Aritmetična sredina končnega razpolovnega časa izločanja je znašala 6,1 ure.

Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka nirmatrelvirja/ritonavirja 300 mg/100 mg je geometrična sredina  $C_{max}$  ritonavirja znašala 0,36  $\mu\text{g/ml}$ ,  $AUC_{inf}$  pa 3,60  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Mediani čas do  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) je znašal 3,98 h. Aritmetična sredina končnega razpolovnega časa izločanja je znašala 6,1 ure.

### *Učinek hrane na peroralno absorpcijo*

Odmerjanje skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob je povečalo izpostavljenost nirmatrelvirja (zvišanje povprečne  $C_{max}$  za približno 61 % in zvišanje povprečne  $AUC_{last}$  za 20 %) v primerjavi s stanjem na tešče po dajanju tablet s 300 mg nirmatrelvirja ( $2 \times 150$  mg)/100 mg ritonavirja.

### Porazdelitev

Vezava nirmatrelvirja na beljakovine v humani plazmi je približno 69 %.

Vezava ritonavirja na beljakovine v humani plazmi je približno 98–99 %.

### Biotransformacija

Študije *in vitro* za oceno nirmatrelvirja brez sočasnega ritonavirja kažejo, da se nirmatrelvir pretežno presnavlja preko citokroma P450 (CYP) 3A4. Kljub temu dajanje nirmatrelvirja z ritonavirjem zavira presnovo nirmatrelvirja. Edina z zdravilom povezana snov, ki so jo opazili v plazmi, je bil nespremenjen nirmatrelvir. V blatu in urinu so opazili manj pomembne oksidativne presnovke.

S študijami *in vitro* na humanih jetrnih mikrosomih so dokazali, da je CYP3A glavna izooblika, vključena v presnovo ritonavirja, čeprav tudi CYP2D6 prispeva k nastajanju oksidativnega presnovka M-2.

### Izločanje

Glavna pot izločanja nirmatrelvirja pri dajanju z ritonavirjem je bilo izločanje nespremenjenega zdravila preko ledvic. V urinu so odkrili približno 49,6 % danega odmerka nirmatrelvirja 300 mg, v blatu pa 35,3 %. Nirmatrelvir je bila prevladujoča z zdravilom povezana snov, pri čemer so majhne količine presnovkov nastajale s hidrolitičnimi reakcijami v izločkih. Edina količinsko merljiva z zdravilom povezana snov v plazmi je bil nespremenjen nirmatrelvir.

V študijah pri ljudeh z radioaktivno označenim ritonavirjem so dokazali, da izločanje ritonavirja poteka predvsem preko hepatobiliarnega sistema; približno 86 % radioaktivnega označevalca so zaznali v blatu, del tega pa naj bi bil neabsorbirani ritonavir.

### Posebne populacije

#### *Starost in spol*

Farmakokinetike nirmatrelvirja/ritonavirja glede na starost in spol niso ocenjevali.

#### *Rasne ali etnične skupine*

Sistemska izpostavljenost pri japonskih preskušancih je bila številčno manjša, vendar ne klinično pomembno drugačna od izpostavljenosti pri preskušancih z zahoda.

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

V primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami brez okvare ledvic sta bili vrednosti  $C_{max}$  in AUC nirmatrelvirja pri bolnikih z blago okvaro ledvic večji za 30 % oziroma 24 %, pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic sta bili večji za 38 % oziroma 87 %, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa sta bili večji za 48 % oziroma 204 %.

#### *Bolniki z okvaro jeter*

V primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami brez okvare jeter se farmakokinetika nirmatrelvirja pri preskušancih z zmerno okvaro jeter ni pomembno razlikovala. Prilagojeno razmerje geometrične sredine (90 % IZ)  $AUC_{inf}$  in  $C_{max}$  nirmatrelvirja, s katerim so primerjali zmerno okvaro jeter (test) z normalnim delovanjem jeter (referenca), je znašalo 98,78 % (70,65 %; 138,12 %) oziroma 101,96 % (74,20 %; 140,11 %).

Nirmatrelvirja/ritonavirja niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

### Študije medsebojnega delovanja, opravljene z nirmatrelvirjem/ritonavirjem

Ko so nirmatrelvir preskušali kot samostojno zdravilo v humanih jetrnih mikrosomih, je k oksidativni presnovi nirmatrelvirja največ prispeval CYP3A4. Ritonavir je zaviralec CYP3A in lahko zviša plazemske koncentracije nirmatrelvirja in drugih zdravil, ki se presnavljajo predvsem preko CYP3A. Kljub sočasnemu dajanju z ritonavirjem kot farmakokinetičnim ojačevalcem lahko močni zaviralci in induktorji spremenijo farmakokinetiko nirmatrelvirja.

Nirmatrelvir v klinično pomembnih koncentracijah *in vitro* ne zavira reverzibilno CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ali CYP1A2. Rezultati študije *in vitro* so pokazali, da je nirmatrelvir lahko induktor CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9. Klinični pomen ni znan. Na podlagi podatkov *in vitro* ima nirmatrelvir majhen potencial za zaviranje BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1,

OAT3, OATP1B3, OCT1 in OCT2. Nirmatrelvir ima v klinično pomembnih koncentracijah potencial za zaviranje MDR1 in OATP1B1.

Učinek na farmakokinetiko nirmatrelvirja/ritonavirja so ocenili z itrakonazolom (zaviralcem CYP3A) in karbamazepinom (induktorjem CYP3A). Pri sočasnem dajanju nirmatrelvirja/ritonavirja 300 mg/100 mg z večkratnimi peroralnimi odmerki karbamazepina sta bili razmerji med testnimi in referenčnimi prilagojenimi geometričnimi sredinami  $AUC_{inf}$  in  $C_{max}$  nirmatrelvirja 44,50 % oziroma 56,82 %. Kadar so nirmatrelvir/ritonavir dajali sočasno z večkratnimi odmerki itrakonazola, sta bili razmerji med testnimi in referenčnimi prilagojenimi geometričnimi sredinami  $AUC_{tau}$  in  $C_{max}$  nirmatrelvirja 138,82 % oziroma 118,57 % v primerjavi s samostojnim dajanjem nirmatrelvirja/ritonavirja.

Učinek nirmatrelvirja/ritonavirja na druga zdravila so ocenili z midazolamom (substratom CYP3A) in dabigatranom (substratom P-gp). Kadar so midazolam dajali sočasno z večkratnimi odmerki nirmatrelvirja/ritonavirja, sta bili razmerji med testnimi in referenčnimi prilagojenimi geometričnimi sredinami  $AUC_{inf}$  in  $C_{max}$  midazolama 1.430,02 % oziroma 368,33 % v primerjavi s samostojnim dajanjem midazolama. Pri dajanju dabigatrana z večkratnimi odmerki nirmatrelvirja/ritonavirja sta bili razmerji med testnimi in referenčnimi prilagojenimi geometričnimi sredinami  $AUC_{inf}$  in  $C_{max}$  dabigatrana 194,47% oziroma 233,06 % v primerjavi s samostojnim dajanjem dabigatrana.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predkliničnih študij varnosti z nirmatrelvirjem v kombinaciji z ritonavirjem niso izvedli.

#### Nirmatrelvir

Študije toksičnosti in genotoksičnosti pri ponavljajočih odmerkih niso pokazale tveganja zaradi nirmatrelvirja. V študijah plodnosti, embriofetalnega razvoja ali pre- in postnatalnega razvoja pri podganah niso opazili neželenih učinkov. Študija pri brejih samicah kuncev je pokazala neželeno zmanjšanje telesne mase plodov brez toksičnosti za mater. Sistemska izpostavljenost ( $AUC_{24}$ ) pri kuncih pri največjem odmerku brez neželenega učinka na telesno maso plodov je bila po ocenah približno 3-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem terapevtskem odmerku zdravila Paxlovid.

Študij kancerogenosti z nirmatrelvirjem niso izvedli.

#### Ritonavir

V študijah toksičnosti ritonavirja pri ponavljajočih odmerkih pri živalih so kot glavne ciljne organe opredelili jetra, mrežnico, ščitnico in ledvice. Jetrne spremembe so vključevale hepatocelularne, biliarne in fagocitne elemente, spremljala pa so jih zvečanja vrednosti jetrnih encimov. V vseh študijah pri glodavcih, opravljenih z ritonavirjem, ne pa pri psih, so opazili hiperplazijo retinalnega pigmentnega epitelija in degeneracijo mrežnice. Ultrastrukturalne spremembe kažejo, da so spremembe na mrežnici morda posledica fosfolipidoze. Kljub temu klinična preskušanja pri ljudeh niso pokazala znakov sprememb na očeh, povzročenih z zdravilom. Vse spremembe na ščitnici so bile po prekinitvi zdravljenja z ritonavirjem reverzibilne. Klinična raziskava pri ljudeh ni pokazala klinično pomembnih sprememb izvidov preiskav delovanja ščitnice.

Pri podganah so opazili spremembe na ledvicah, vključno z degeneracijo tubulov, kroničnim vnetjem in proteinurijo, ki so jih pripisali spontani bolezni, specifični za živalsko vrsto. V kliničnih preskušanjih niso opazili klinično pomembnih nepravilnosti v delovanju ledvic.

Študije genotoksičnosti niso pokazale tveganja zaradi ritonavirja. Dolgotrajne študije kancerogenosti ritonavirja pri miših in podganah so pokazale tumorogeni potencial, specifičen za ti dve živalski vrsti, vendar velja, da za človeka ni pomemben. Ritonavir pri podganah ni imel vpliva na plodnost. Škodljiv vpliv na razvoj, ki so ga opazili pri podganah (embrioletalnost, zmanjšana telesna masa ploda in zapoznena zakostenitev ter spremembe notranjih organov, vključno z zapoznelim spustom mod), se

je pojavil predvsem pri odmerkih, toksičnih za mater. Škodljiv vpliv na razvoj pri kuncih (embrioletalnost, zmanjšana velikost zaroda in zmanjšana telesna masa ploda) se je pojavil pri odmerkih, toksičnih za mater.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Nirmatrelvir filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza  
laktoza monohidrat  
premreženi natrijev karmelozat  
koloidni silicijev dioksid  
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

hidroksipropilmetilceluloza (E464)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol (E1521)  
rdeč železov oksid (E172)

#### Ritonavir filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

kopovidon  
sorbitan lavrat  
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat  
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol (E1521)  
hidroksipropilceluloza (E463)  
smukec (E553b)  
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)  
polisorbat 80 (E433)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz OPA/Al/PVC-folije s po 30 tabletami.

Zdravilo Paxlovid je pakirano v škatlah, ki vsebujejo 5 pretisnih omotov z dnevnim odmerkom s skupno 30 tabletami.

En pretisni oмот z dnevnim odmerkom vsebuje 4 tablete nirmatrelvirja in 2 tableti ritonavirja za jutranji in večerni odmerek.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/22/1625/001

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 28. januar 2022  
Datum zadnjega podaljšanja: 28. november 2022

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20. julij 2023

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.