



แพ็กซ์โลวิด (Paxlovid™)

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

แพ็กซ์โลวิด (Paxlovid™) ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม 150 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม

2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสำคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มสีชมพูเนอร์มาเทรลเวียร์ (nirmatrelvir) แต่ละเม็ดประกอบไปด้วย nirmatrelvir 150 มิลลิกรัม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มสีขาวถึงสีขาวออกเหลืองอ่อนริโทนาเวียร์ (ritonavir) แต่ละเม็ดประกอบไปด้วย ritonavir 100 มิลลิกรัม

ตัวยาไม่สำคัญที่ทราบฤทธิ์

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม nirmatrelvir 150 มิลลิกรัม แต่ละเม็ดประกอบไปด้วยแลคโตส 176 มิลลิกรัม สำหรับรายการตัวยาไม่สำคัญครบทุกรายการ ดูหัวข้อ 6.1

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

Nirmatrelvir

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (ชนิดเม็ด)

เม็ดเคลือบฟิล์ม รูปรี สีชมพู มีความยาว 17.6 มิลลิเมตรและความกว้าง 8.6 มิลลิเมตรโดยประมาณ ด้านหนึ่งสลักตัวอักษร 'PFE' อีกด้านหนึ่งสลักตัวอักษร '3CL'

Ritonavir

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (ชนิดเม็ด)

เม็ดเคลือบฟิล์ม รูปรี สีขาวถึงสีขาวออกเหลืองอ่อน มีความยาว 17.1 มิลลิเมตรและความกว้าง 9.1 มิลลิเมตรโดยประมาณ ด้านหนึ่งสลักตัวอักษร 'H' อีกด้านหนึ่งสลักตัวอักษร 'R9'

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

แพ็กซ์โลวิดมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ไม่ต้องการออกซิเจนเสริมและเป็น ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการลุกลามไปเป็นโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.2 และ 5.1 สำหรับข้อมูลขนาด ยาและวิธีการใช้ยาและข้อจำกัดของกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมในโครงการวิจัยทางคลินิก)

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

แพ็กซ์โลวิดเป็นยา nirmatrelvir ชนิดเม็ดที่บรรจุอยู่ในบรรจุภัณฑ์ร่วมกับกับ ritonavir ชนิดเม็ด

ทั้งนี้ จะต้องให้ยา nirmatrelvir ร่วมกับ ritonavir การไม่ให้ยา nirmatrelvir ร่วมกับ ritonavir อย่างถูกต้องจะ ส่งผลให้ความเข้มข้นของ nirmatrelvir ในพลาสมาไม่สูงพอที่จะให้ผลการรักษาในระดับที่น่าพึงพอใจ

ขนาดยา

ขนาดยาที่แนะนำคือ nirmatrelvir ขนาด 300 มิลลิกรัม (ยาเม็ดขนาด 150 มิลลิกรัม สองเม็ด) ร่วมกับ ritonavir ขนาด 100 มิลลิกรัม (ยาเม็ดขนาด 100 มิลลิกรัม หนึ่งเม็ด) โดยรับประทานยาทุกเม็ดพร้อมกัน วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ควรให้ยาแพ็กซ์โลวิดอย่างรวดเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้หลังจากทราบผลการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ โควิด-19 และให้ยาภายใน 5 วันเมื่อเริ่มมีอาการ

สามารถรับประทานแพ็กซ์โลวิดพร้อมกับอาหารหรือไม่ก็ได้ ควรกลืนยาทั้งเม็ดและห้ามเคี้ยว หัก หรือบดเม็ดยา

ข้อจำกัดในการใช้

แพ็กซ์โลวิด ไม่ให้ใช้ติดต่อกันเป็นเวลานานกว่า 5 วันเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและ ประสิทธิภาพของยาในกรณีใช้ยานานกว่านี้

แพ็กซ์โลวิด ไม่ให้ใช้ในกรณีเพื่อก่อนหรือหลังการสัมผัสเพื่อป้องกันโรคโควิด-19

แพ็กซ์โลวิด ไม่ให้ใช้ในกรณีข้อบ่งใช้อื่นใดที่ไม่ใช่การรักษาโรคโควิด-19

หากลืมรับประทานยา

ควรรับประทานยาครั้งที่ลืมโดยเร็วที่สุดและภายใน 8 ชั่วโมงของเวลาตามตารางการรับประทานยา และควร กลับมารับประทานยาตามตารางการรับประทานยาปกติ หากเวลาผ่านไปมากกว่า 8 ชั่วโมง ไม่ควรรับประทานยา ครั้งที่ลืมนั้นและควรกลับมารับประทานยาตามตารางการรับประทานยาปกติ

กรณีผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรือเข้าขั้นวิกฤติหลังจากเริ่มการรักษาด้วยแพ็คเกจโควิด ผู้ป่วยควรได้รับยาจนครบระยะเวลาการรักษา 5 วันตามดุลยพินิจของผู้ให้บริการทางการแพทย์

การเลือกกลุ่มผู้ป่วย

ภาวะทางการแพทย์หรือปัจจัยอื่น ๆ ดังต่อไปนี้ ทำให้ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปมีความเสี่ยงสูงต่อการลุกลามไปเป็นโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง:

- ผู้สูงอายุ (ตัวอย่างเช่น ผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป)
- โรคอ้วนหรือมีน้ำหนักตัวเกิน (ตัวอย่างเช่น ดัชนีมวลกาย (body mass index [BMI]) มากกว่า 25 กิโลกรัม/ตารางเมตร)
- ผู้ที่สูบบุหรี่
- โรคไตเรื้อรัง
- โรคเบาหวาน
- โรคที่กดภูมิคุ้มกันหรือได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน
- โรคหัวใจและหลอดเลือด (รวมถึงโรคหัวใจแต่กำเนิด) หรือความดันโลหิตสูง
- โรคปอดเรื้อรัง (ตัวอย่างเช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคหืด [ปานกลางถึงรุนแรง] โรคเนื้อเยื่อปอดอักเสบ ภาวะ cystic fibrosis และความดันโลหิตในปอดสูง)
- โรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (Sickle cell disease)
- ความผิดปกติของพัฒนาการทางระบบประสาท (ตัวอย่างเช่น ภาวะสมองพิการ [cerebral palsy] กลุ่มอาการดาวน์ซินโดรม [Down's syndrome]) หรือภาวะอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดความซับซ้อนทางการแพทย์ (ตัวอย่างเช่น กลุ่มอาการทางพันธุกรรมหรือทางเมตาบอลิก และความผิดปกติแต่กำเนิดที่มีอาการรุนแรง)
- โรคเมเร็งที่ยังมีการดำเนินของโรคอยู่
- ผู้ที่ต้องพึ่งพาการรักษาทางเทคโนโลยีที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19 (ตัวอย่างเช่น การเจาะคอ การผ่าตัดทำรูเปิดกระเพาะ หรือการใช้เครื่องช่วยหายใจแรงดันบวก)

ภาวะหรือปัจจัยทางการแพทย์อื่น ๆ (ตัวอย่างเช่น เชื้อชาติหรือชาติพันธุ์) อาจทำให้ผู้ป่วยบางรายมีความเสี่ยงสูงต่อการลุกลามไปเป็นโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงได้ และการใช้แพ็คเกจโควิดที่ได้รับอนุมัตินั้นไม่ได้จำกัดอยู่เพียงภาวะหรือปัจจัยทางการแพทย์ที่ได้ระบุไว้ด้านบนเท่านั้น ผู้ให้บริการทางการแพทย์ควรพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

กลุ่มประชากรพิเศษ

ประชากรเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของแพ็คเกจโควิดในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี

ผู้สูงอายุ

ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ

ไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องเล็กน้อย ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องปานกลาง ควรลดขนาดยาแพ็กซีโลวิดเป็น nirmatrelvir/ritonavir ขนาด 150 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม (สำหรับยาแต่ละชนิด ชนิดละ 1 เม็ด) วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ควรทิ้งยาเม็ด nirmatrelvir ที่เหลือตามข้อกำหนดในท้องถิ่น (ดูหัวข้อ 6.6)

ไม่แนะนำให้ใช้แพ็กซีโลวิดในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องรุนแรง (severe renal impairment) (eGFR < 30 มิลลิตรต่อนาที) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย เนื่องจากยังไม่มีผลการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม (ดูหัวข้อ 5.2)

ตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาแพ็กซีโลวิดในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh Class A) หรือปานกลาง (Child-Pugh Class B)

ไม่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์หรือข้อมูลความปลอดภัยเกี่ยวกับการใช้ nirmatrelvir หรือ ritonavir ในอาสาสมัครที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh Class C) ดังนั้นจึงห้ามใช้แพ็กซีโลวิดในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง (severe hepatic impairment)

การรักษาที่เข้าร่วมกับแบบแผนการรักษาที่มี ritonavir หรือ cobicistat เป็นส่วนประกอบ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ขนาดยาแพ็กซีโลวิด คือ 300 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่องในมนุษย์ (HIV) หรือไวรัสตับอักเสบซี (HCV) ซึ่งได้รับแบบแผนการรักษาที่มี ritonavir หรือ cobicistat เป็นส่วนประกอบ ควรได้รับการรักษาตามข้อบ่งใช้เดิมต่อไป

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้แพ็กซีโลวิดใน:

- ผู้ป่วยที่มีประวัติของการเกิดภาวะภูมิไวเกินที่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่อตัวยาสำคัญ (nirmatrelvir/ritonavir) หรือต่อตัวยาไม่สำคัญใด ๆ ที่ได้ระบุไว้ในหัวข้อ 6.1
- ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง
- ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องรุนแรง

นอกจากนี้ยังห้ามใช้แพ็กซีโลวิดร่วมกับยาที่ต้องอาศัย CYP3A อย่างมากในการกำจัดยาออกจากร่างกายและความเข้มข้นในพลาสมาที่สูงขึ้นของยาจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดปฏิกิริยาที่ร้ายแรง และ/หรือเป็นอันตรายถึงชีวิต นอกจากนี้ยังห้ามใช้แพ็กซีโลวิดร่วมกับยาที่เป็นสารชักนำ CYP3A ที่มีฤทธิ์แรง ซึ่งความเข้มข้นของ nirmatrelvir/ritonavir ในพลาสมาที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญอาจเกี่ยวเนื่องกับความเป็นไปได้ในการสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยาและอาจเกิดการดื้อยาได้

ตารางที่ 1: ยาที่ห้ามใช้ร่วมกับ nirmatrelvir/ritonavir

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม	ความเห็นทางคลินิก
อันตรกิริยาที่ส่งผลให้ความเข้มข้นของยาที่ใช้ร่วมกันเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากแพ็คเกจยาลดยับยั้งวิถีเมตาบอลิซึมด้วย CYP3A4		
กลุ่มยา alpha-1 adrenoreceptor antagonist	อัลฟูโซซิน (alfuzosin)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ alfuzosin ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจนำไปสู่การเกิดความดันโลหิตต่ำที่มีอาการรุนแรง
กลุ่มยาระงับปวด	เพทิดีน (pethidine) ไพร์ออกซิแคม (piroxicam) โพรพ็อกซิเฟน (propoxyphene)	ความเข้มข้นในพลาสมาที่เพิ่มสูงขึ้นของ นอร์เพทิดีน (norpethidine) piroxicam และ propoxyphene อาจส่งผลให้เกิดภาวะกดการหายใจหรือความผิดปกติทางโลหิตวิทยาที่ร้ายแรง
ยาบรรเทาอาการเจ็บ เค้นอก (antianginal)	รานอลาซีน (ranolazine)	มีความเป็นไปได้ที่ความเข้มข้นในพลาสมาของ ranolazine จะเพิ่มสูงขึ้น อาจส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาร้ายแรง และ/หรือปฏิกิริยาที่เป็นอันตรายถึงชีวิต
ยาด้านมะเร็ง	เนราทินิบ (neratinib)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ neratinib ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจเพิ่มโอกาสในการเกิดปฏิกิริยาร้ายแรง และ/หรือปฏิกิริยาที่เป็นอันตรายถึงชีวิต รวมถึงความเป็นพิษต่อตับ
	เวเนโทแคล็กซ์ (venetoclax)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ venetoclax ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อกลุ่มอาการ tumor lysis syndrome เมื่อเริ่มให้ยาและในระหว่างระยะปรับขนาดยา
กลุ่มยาด้านภาวะ หัวใจเต้นผิดจังหวะ	อะมิโอดาโรน (amiodarone) เบพริดิล (bepridil) โดรเนดาร์อน (dronedarone) เอ็นเคนไนด์ (encainide) ฟลีเคไนด์ (flecainide) โพรพาฟีโนน (propafenone) ควินิดีน (quinidine)	มีความเป็นไปได้ที่ความเข้มข้นในพลาสมาของ amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone และ quinidine จะเพิ่มสูงขึ้น อาจส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะหรือผลไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงอื่น ๆ
ยาปฏิชีวนะ	ฟูซิดิก แอซิด (fusidic acid)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ fusidic acid และ ritonavir เพิ่มสูงขึ้น
ยารักษาโรคเกาต์	โคลชิซิน (colchicine)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ colchicine ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาร้ายแรง และ/หรือปฏิกิริยาที่เป็นอันตรายถึงชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะไต และ/หรือตับบกพร่อง

ตารางที่ 1: ยาที่ห้ามใช้ร่วมกับ nirmatrelvir/ritonavir

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม	ความเห็นทางคลินิก
กลุ่มยาด้านฮิสตามีน (antihistamines)	แอสทีมิโซล (astemizole) เทอร์เฟนาดีน (terfenadine)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ astemizole และ terfenadine ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะขั้นร้ายแรงจากยาเหล่านี้
กลุ่มยาด้านอาการทางจิต/ยารักษาโรคจิต (antipsychotics/neuroleptics)	ลูราซิโดน (lurasidone) พิมอไซด์ (pimozide) โคลซาปีน (clozapine) ควิไทอะปีน (quetiapine)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ lurasidone, pimozide และ clozapine ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาร้ายแรง และ/หรือปฏิกิริยาที่เป็นอันตรายถึงชีวิต ความเข้มข้นในพลาสมาของ quetiapine ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจนำไปสู่ภาวะโคม่า
อนุพันธ์ของเออร์กอต (ergot)	ไดไฮโดรเออร์โกตามีน (dihydroergotamine) เออร์โกโนวิน (ergonovine) เออร์โกตามีน (ergotamine) เมทิลเออร์โกโนวิน (methylegonovine)	ความเข้มข้นในพลาสมาของอนุพันธ์ของ ergot ที่เพิ่มสูงขึ้นนำไปสู่การเกิดพิษเฉียบพลันเนื่องมาจาก ergot รวมถึงการบีบเกร็งของหลอดเลือดและการขาดเลือด
ยาที่ช่วยเพิ่มการเคลื่อนไหวในระบบทางเดินอาหาร (GI motility agent)	ซิซาไพร์ด (cisapride)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ cisapride เพิ่มขึ้น จึงทำให้มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ร้ายแรงจากยานี้
ยาลดไขมัน ยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors	โลวาสแตติน (lovastatin) ซิมวาสแตติน (simvastatin)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ lovastatin และ simvastatin ที่เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งส่งผลให้มีความเสี่ยงที่สูงขึ้นต่อการเกิดความผิดปกติต่อเซลล์กล้ามเนื้อ (myopathy) รวมถึงภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis)
ยากกลุ่ม Microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) inhibitor	โลมิทาไพด์ (lomitapide)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ lomitapide เพิ่มขึ้น
ยายับยั้ง PDE5	เอวานาฟิล (avanafil) วาร์เดนาฟิล (vardenafil)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ avanafil และ vardenafil เพิ่มขึ้น

ตารางที่ 1: ยาที่ห้ามใช้ร่วมกับ nirmatrelvir/ritonavir

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม	ความเห็นทางคลินิก
	ซิลденаฟิล (sildenafil) (เรวาทีโอ [Revatio [®]]) เมื่อใช้สำหรับการรักษาความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary arterial hypertension [PAH])	ความเข้มข้นในพลาสมาของ sildenafil ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจสามารถส่งผลให้เกิดความผิดปกติทางการมองเห็น ความดันโลหิตต่ำ อองคชาติแข็งตัวนานขึ้น และหมดสติ
ยาระงับประสาท/ยานอนหลับ	คลอราซีเพต (clorazepate) ไดอะซีแพม (diazepam) เอสตาโซแลม (estazolam) ฟลูราซีแพม (flurazepam) ไตรอาโซแลม (triazolam) มิดาโซแลม (midazolam) ชนิดรับประทาน	ความเข้มข้นในพลาสมาของ clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam และ midazolam ชนิดรับประทานที่เพิ่มสูงขึ้น สามารถเพิ่มความเสี่ยงของการระงับประสาทและการกดการหายใจอย่างรุนแรง
อันตรกิริยาที่ส่งผลให้ความเข้มข้นของ nirmatrelvir/ritonavir ลดลง เนื่องจากยาที่ใช้ร่วมกันชักนำวิถีเมตาบอลิซึมด้วย CYP3A4 ของแพ็กซีโลวิด		
กลุ่มยากันชัก (Anticonvulsants)	คาร์บามาเซพีน (carbamazepine) ^a ฟีโนบาร์บิทัล (phenobarbital) ฟิไนโตอิน (phenytoin)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ nirmatrelvir/ritonavir ที่ลดลงอาจนำไปสู่การสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยาและอาจเกิดการดื้อยา
กลุ่มยาด้านไมโคแบคทีเรีย (antimycobacterials)	ไรแฟมพิน (rifampin)	มีความเป็นไปได้ที่ความเข้มข้นในพลาสมาของ nirmatrelvir/ritonavir จะลดลง อาจส่งผลนำไปสู่การสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยาและอาจเกิดการดื้อยา
ผลิตภัณฑ์สมุนไพร	St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	มีความเป็นไปได้ที่ความเข้มข้นในพลาสมาของ nirmatrelvir/ritonavir จะลดลง อาจนำไปสู่การสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยาและอาจเกิดการดื้อยา

a. ดูหัวข้อ 5.2 การศึกษาอันตรกิริยาต่อ nirmatrelvir/ritonavir

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

มีข้อมูลทางคลินิกจำกัดสำหรับการใช้ยาแพ็กซีโลวิด อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและไม่เคยมีรายงานอาจเกิดขึ้นในอุบัติการณ์ที่สูงกว่าที่รายงาน

ความเสี่ยงของการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ร้ายแรงเนื่องมาจากอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

การเริ่มใช้ยาแพ็กซีโลวิด ซึ่งเป็นสารยับยั้ง CYP3A ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A หรือการเริ่มใช้ยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A ในผู้ป่วยที่ได้รับแพ็กซีโลวิดอยู่แล้วอาจเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของยาที่ถูกเมตาบอไลซ์ โดย CYP3A ได้

การเริ่มใช้ยาที่ยับยั้งหรือชักนำ CYP3A อาจเพิ่มหรือลดความเข้มข้นของแพ็กซีโลวิด ตามลำดับ

อันตรกิริยาเหล่านี้อาจนำไปสู่:

- ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งเป็นไปได้ว่าจะนำไปสู่เหตุการณ์ที่รุนแรง เป็นอันตรายถึงชีวิต หรือเสียชีวิตได้จากการสัมผัสต่อผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ร่วมกันในระดับที่สูงขึ้น
- ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกจากการสัมผัสยาแพ็กซีโลวิดในระดับที่สูงขึ้น
- การสูญเสียผลทางการรักษาของแพ็กซีโลวิดและอาจเกิดการดื้อยาของเชื้อไวรัส

ดูตารางที่ 1 สำหรับยาที่ห้ามใช้ร่วมกับ nirmatrelvir/ritonavir (ดูหัวข้อ 4.3) และตารางที่ 2 สำหรับอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญที่เป็นไปได้ต่อยาอื่น ๆ (ดูหัวข้อ 4.5) ควรพิจารณาถึงความเป็นไปได้ของอันตรกิริยาที่มีต่อยาอื่น ๆ ก่อนและในระหว่างการรักษาด้วยแพ็กซีโลวิด ควรทบทวนผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ร่วมกันในระหว่างการรักษาด้วยแพ็กซีโลวิด และควรตรวจติดตามผู้ป่วยสำหรับปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ร่วมกัน ควรพิจารณาถึงความเสี่ยงของอันตรกิริยาของยาที่ใช้ร่วมกันในช่วง 5 วันที่มีการรักษาด้วยแพ็กซีโลวิดเปรียบเทียบกับความเสี่ยงของการไม่รับแพ็กซีโลวิด

ความเป็นพิษต่อตับ

มีการพบว่าระดับ transaminase ในตับเพิ่มสูงขึ้น เกิดไวรัสตับอักเสบทางคลินิก และดีซ่านในผู้ป่วยที่ได้รับ ritonavir ดังนั้นจึงควรระมัดระวังเมื่อให้ยาแพ็กซีโลวิดในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ มีความผิดปกติของเอนไซม์ตับ หรือเป็นโรคตับอักเสบอยู่ก่อนแล้ว

การดื้อต่อยาของเชื้อ HIV

เนื่องจาก nirmatrelvir ให้ร่วมกับ ritonavir อาจมีความเสี่ยงที่เชื้อ HIV-1 จะเกิดการดื้อต่อยากลุ่ม HIV protease inhibitors ในผู้ที่มีการติดเชื้อ HIV-1 ที่ควบคุมไม่ได้หรือไม่ได้รับการวินิจฉัย

ตัวยาไม่สำคัญ

ยาเม็ด nirmatrelvir มีส่วนประกอบของแลคโตส ผู้ป่วยที่มีภาวะไม่ทนต่อกาแลคโตส (galactose intolerance) ภาวะพร่องแลคเตสรวม (total lactase deficiency) หรือการดูดซึมกลูโคส-กาแลคโตสผิดปกติ (glucose-galactose malabsorption) ซึ่งเป็นปัญหาทางกรรมพันธุ์ที่พบน้อย ไม่ควรใช้ยานี้

ยา nirmatrelvir และยา ritonavir ชนิดเม็ดแต่ละเม็ดมีโซเดียมเป็นส่วนประกอบน้อยกว่า 1 มิลลิโมล (23 มิลลิกรัม) ต่อโดส และได้รับการพิจารณาว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่ 'ปราศจากโซเดียม'

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาอื่น ๆ

แพ็กซีโลวิด (nirmatrelvir/ritonavir) เป็นสารยับยั้ง CYP3A และอาจเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของยาที่ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP3A เป็นหลักได้ ยาที่ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP3A อย่างมีนัยสำคัญและมีกระบวนการเมตาบอลิซึมรอบแรก (first pass metabolism) ในระดับสูง มีแนวโน้มมากที่สุดต่อการสัมผัสยาที่สูงขึ้นอย่างมากเมื่อให้ยา ร่วมกับ nirmatrelvir/ritonavir ดังนั้นจึงห้ามให้ยา nirmatrelvir/ritonavir ร่วมกับยาที่อาศัย CYP3A อย่างมาก เพื่อกำจัดยาออกจากร่างกาย และความเข้มข้นในพลาสมาที่สูงขึ้นของยา มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดปฏิกิริยาที่ร้ายแรง และ/หรือเป็นอันตรายถึงชีวิต (ดูตารางที่ 1 หัวข้อ 4.3)

ผลการศึกษาวิจัยในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า nirmatrelvir อาจเป็นสารชักนำ CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 และ CYP2C9 ยังไม่ทราบความสัมพันธ์ในทางคลินิก จากข้อมูลในหลอดทดลอง มีความเป็นไปได้ที่ nirmatrelvir จะยับยั้ง BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 และ OCT2 มีความเป็นไปได้ที่ nirmatrelvir จะยับยั้ง MDR1, MATE1, OCT1 และ OATP1B1 ในระดับความเข้มข้นที่มีผลต่อทางคลินิก

Ritonavir มีความสามารถในการจับสูงกับ cytochrome P450 (CYP) หลาย isoform และอาจยับยั้งปฏิกิริยาออกซิเดชันตามการจัดลำดับต่อไปนี้: CYP3A4 > CYP2D6 นอกจากนี้ ritonavir ยังมีความสามารถในการจับสูงต่อ P-glycoprotein (P-gp) และอาจยับยั้งตัวขนส่งยาริตonavir อาจชักนำปฏิกิริยาไกลโคโรนิเดชันและออกซิเดชันโดย CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 และ CYP2C19 ดังนั้นวิธีเหล่านี้จึงทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของผลิตภัณฑ์ยาบางชนิดเพิ่มขึ้นและอาจส่งผลให้การสัมผัสยาที่ร่างกายต่อผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวลดลงซึ่งอาจทำให้ผลการรักษาลดลงหรือสั้นลง

ควรพิจารณาให้ยาร่วมกับยับยั้งของ CYP3A4 อื่น ๆ ที่อาจก่อให้เกิดอันตรกิริยาที่เป็นไปได้อาจจะมีนัยสำคัญเฉพาะในกรณีที่มีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงเท่านั้น (ดูตารางที่ 2)

nirmatrelvir/ritonavir เป็นยับยั้งของ CYP3A ดังนั้นยาที่มีฤทธิ์ชักนำ CYP3A อาจลดความเข้มข้นในพลาสมาของ nirmatrelvir และ ritonavir ลงได้ และลดผลทางการรักษาของแพ็กซีโลวิด

ยาที่ได้รับระบุไว้ในตารางที่ 1 (หัวข้อ 4.3) และตารางที่ 2 เป็นเพียงแนวทางเท่านั้นและไม่ได้ถือว่าเป็นรายการที่ครบถ้วนสมบูรณ์ของยาทุกชนิดที่เป็นไปได้อาจจะมีอันตรกิริยาต่อ nirmatrelvir/ritonavir ผู้ให้บริการทางการแพทย์ควรอ่านเอกสารอ้างอิงที่เหมาะสมเพื่อดูข้อมูลที่ครบถ้วนสมบูรณ์

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
กลุ่มยา α -1 adrenoreceptor antagonist	↑ อัลฟูโซซิน (alfuzosin)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ alfuzosin ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจนำไปสู่ภาวะความดันโลหิตต่ำที่มีอาการรุนแรง ดังนั้นจึงเป็นข้อห้ามใช้ (ดูหัวข้อ 4.3)
อนุพันธ์ของ amphetamine	↑ เมทิลเฟนิเดท (methylphenidate), ↑ เด็กซ์แอมเฟตามีน (dexamphetamine)	Ritonavir ในขนาดที่ใช้สำหรับเป็นยาต้านไวรัสมีแนวโน้มที่จะยับยั้ง CYP2D6 และผลที่ได้คาดว่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ amphetamine และอนุพันธ์ของสารนี้ แนะนำให้ตรวจติดตามผลไม่พึงประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อให้ยาเหล่านี้ร่วมกับแพ็กซีโลวิด
ยาระงับปวด	↑ บูพรีนอร์ฟิน (buprenorphine) (57%, 77%), ↑ นอร์บูพรีนอร์ฟิน (norbuprenorphine) (33%, 108%) ↑ เพทิดีน (pethidine) ↑ ไพร์อ็อกซิแคม (piroxicam), ↑ โพรพ็อกซีเฟน (propoxyphene) ↑ เฟนทานิล (fentanyl)	การเพิ่มขึ้นของระดับ buprenorphine ในพลาสมาและสารเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของยา ไม่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ในประชากรผู้ป่วยที่ไม่ทนต่อ opioid ดังนั้นอาจไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้ยาสองชนิดนี้ร่วมกัน ความเข้มข้นในพลาสมาที่เพิ่มสูงขึ้นของ norpethidine, piroxicam และ propoxyphene อาจส่งผลให้เกิดภาวะกุดการหายใจหรือความผิดปกติทางโลหิตวิทยาที่ร้ายแรง (ดูหัวข้อ 4.3) Ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ยับยั้ง CYP3A4 จึงคาดว่าจะเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของ fentanyl แนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์ (รวมถึงภาวะกุดการหายใจ) เมื่อให้ fentanyl ร่วมกับ ritonavir

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↓ เมทาโดน (methadone) (36%, 38%)</p> <p>↓ มอร์ฟีน (morphine)</p>	<p>อาจจำเป็นที่จะต้องเพิ่มขนาดยา methadone ขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์เนื่องจากการชักนำให้เกิดปฏิกิริยากูคูโรนเดชัน ควรพิจารณาปรับขนาดยาตามการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยต่อการรักษาด้วย methadone</p> <p>ระดับ morphine อาจลดลงเนื่องจากการชักนำให้เกิดปฏิกิริยากูคูโรนเดชัน เมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์</p>
ยาบรรเทาอาการเจ็บเค้นอก (antianginal)	↑ ราโนลาซีน (ranolazine)	เนื่องจากการยับยั้ง CYP3A โดย ritonavir คาดว่าความเข้มข้นของ ranolazine จะเพิ่มสูงขึ้น ห้ามให้ร่วมกับ ranolazine (ดูหัวข้อ 4.3)
กลุ่มยาด้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	<p>↑ อะมิโอดาโรน (amiodarone),</p> <p>↑ โดรอนิดาโรน (dronedarone),</p> <p>↑ ฟลีเคไนด์ (flecainide),</p> <p>↑ โพรพาฟีโนน (propafenone),</p> <p>↑ ควินิดีน (quinidine)</p> <p>↑ ดิจอกซิน (digoxin)</p>	<p>มีแนวโน้มว่าการให้ร่วมกับ ritonavir จะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone และ quinidine เพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นจึงเป็นข้อห้ามใช้ (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>อันตรกิริยานี้อาจเนื่องมาจากการปรับเปลี่ยนการขับ digoxin ออกจากเซลล์ (efflux) ที่มี P-gp เป็นสื่อกลางโดย ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
กลุ่มยาด้านหอบหืด	↓ ทีโอฟิลลีน (Theophylline) (43%, 32%)	อาจจำเป็นต้องเพิ่มขนาด theophylline เมื่อให้ร่วมกับ ritonavir เนื่องจากการชัก นำของ CYP1A2
กลุ่มยาด้านมะเร็ง	<p>↑ อะฟาทีนิบ (afatinib)</p> <p>↑ อะบิมาไซคลิบ (abemaciclib)</p> <p>↑ อะพาลูทาไมด์ (apalutamide)</p>	<p>ความเข้มข้นในซีรัมอาจเพิ่มขึ้นเนื่องจากการยับยั้ง Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) และ P-gp แบบเฉียบพลันโดย ritonavir ปริมาณของ AUC และ C_{max} ที่เพิ่มสูงขึ้นนั้นขึ้นกับเวลาที่ให้ ritonavir ควรใช้ความระมัดระวังในการให้ afatinib ร่วมกับแพ็กซีโลวิด (ดูเอกสารกำกับยาของ afatinib) ควรตรวจติดตามปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่สัมพันธ์กับ afatinib</p> <p>ความเข้มข้นในซีรัมอาจเพิ่มขึ้นเนื่องจากการยับยั้ง CYP3A4 โดย ritonavir ควรหลีกเลี่ยงการให้ abemaciclib ร่วมกับแพ็กซีโลวิด หากพิจารณาแล้วไม่สามารถหลีกเลี่ยงการให้ยาพร้อมกันได้ โปรดดูเอกสารกำกับยา ของ abemaciclib สำหรับคำแนะนำในการปรับขนาดยา ตรวจติดตามปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับ abemaciclib</p> <p>Apalutamide เป็นสารชักนำ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์ปานกลางถึงแรง และยานี้ อาจทำให้มีการสัมผัสกับ nirmatrelvir/ritonavir ลดลงและอาจสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยา นอกจากนี้ ความเข้มข้นในซีรัมของ apalutamide อาจเพิ่มสูงขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ส่งผลให้อาจเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง เช่น อาการชัก ไม่แนะนำให้ใช้แพ็กซีโลวิด ร่วมกับ apalutamide</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↑ เซริทีนิบ (ceritinib)</p> <p>↑ ดาซาทีนิบ (dasatinib), ↑ นิโลทีนิบ (nilotinib), ↑ วินคริสทีน (vincristine), ↑ วินบลาสทีน (vinblastine)</p> <p>↑ เอนโคราเฟนิบ (encorafenib)</p> <p>↑ ฟอสทามาทีนิบ (fostamatinib)</p>	<p>ความเข้มข้นในซีรัมของ ceritinib อาจเพิ่มสูงขึ้นเนื่องจากการยับยั้ง CYP3A และ P-gp โดย ritonavir ควรใช้ความระมัดระวังในการให้ ceritinib ร่วมกับแพ็คเกจโลวิต โปรดดูเอกสารกำกับยาของ ceritinib สำหรับคำแนะนำในการปรับขนาดยา ควรตรวจติดตามปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่สัมพันธ์กับ ceritinib</p> <p>ความเข้มข้นในซีรัมอาจเพิ่มสูงขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ส่งผลให้อาจมีอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เพิ่มสูงขึ้น</p> <p>ความเข้มข้นในซีรัมของ encorafenib อาจเพิ่มสูงขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ซึ่งอาจทำให้มีความเสี่ยงต่อความเป็นพิษเพิ่มขึ้น รวมถึงความเสี่ยงต่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง เช่น ภาวะ QT interval prolongation ควรหลีกเลี่ยงการให้ encorafenib ร่วมกับ ritonavir หากพิจารณาแล้วเห็นว่าประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงและจำเป็นต้องใช้ ritonavir ควรตรวจติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยอย่างรอบคอบ</p> <p>การให้ fostamatinib ร่วมกับ ritonavir อาจเพิ่มการสัมผัสกับ R406 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ของ fostamatinib ส่งผลให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ขึ้นกับขนาดยา เช่น ความเป็นพิษต่อตับ ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะความดันโลหิตสูง</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↑ อิบรูทีนิบ (ibrutinib)</p> <p>↑ เนราทีนิบ (neratinib)</p> <p>↑ เวเนโทแคล็กซ์ (venetoclax)</p>	<p>หรือท้องเสีย กรณีที่เหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น โปรดดูเอกสารกำกับยาของ fostamatinib สำหรับคำแนะนำในการลดขนาดยา</p> <p>ความเข้มข้นในซีรัมของ ibrutinib อาจเพิ่มสูงขึ้นเนื่องจากการยับยั้ง CYP3A โดย ritonavir ส่งผลให้ความเสี่ยงต่อความเป็นพิษเพิ่มสูงขึ้น รวมถึง tumor lysis syndrome ควรหลีกเลี่ยงการให้ ibrutinib ร่วมกับ ritonavir หากพิจารณาแล้วเห็นว่าประโยชน์มากกว่า ความเสี่ยงและจำเป็นต้องใช้ ritonavir ให้ลดขนาดยา ibrutinib ลงเป็น 140 มิลลิกรัมและตรวจติดตามความเป็นพิษกับผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด</p> <p>ความเข้มข้นในซีรัมอาจเพิ่มสูงขึ้นเนื่องจากการยับยั้ง CYP3A โดย ritonavir ห้ามใช้ neratinib ร่วมกับแพ็กซีโลวิดเนื่องจากอาจเกิดปฏิกิริยาที่ร้ายแรงและ/หรือเป็นอันตรายถึงชีวิต รวมถึงความเป็นพิษต่อดับ (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>ความเข้มข้นในซีรัมอาจเพิ่มขึ้นเนื่องจากการยับยั้ง CYP3A โดย ritonavir ส่งผลให้ความเสี่ยงต่อ tumor lysis syndrome เพิ่มสูงขึ้นเมื่อเริ่มการให้ยาและในระหว่างระยะปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น (โปรดดูหัวข้อ 4.3 และเอกสารกำกับยาของ venetoclax) สำหรับผู้ป่วยที่เสร็จสิ้นระยะปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นและได้รับ venetoclax ในขนาดยาคงที่ ให้ลดขนาดยา venetoclax ลงอย่างน้อย 75% เมื่อ</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การเปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
		ใช้ร่วมกับสารยับยั้ง CYP3A ที่มีฤทธิ์แรง (โปรดดูเอกสารกำกับยาของ venetoclax สำหรับคำแนะนำในการให้ยา)
กลุ่มยาด้านการแข็งตัวของเลือด	<p>↑ เอพิซาแบน (apixaban), ↑ ดาบิกาทราน (dabigatran)</p> <p>↑ ริวาโรซาแบน (rivaroxaban) (153%, 53%)</p> <p>↑ โวราพาสาร์ (Vorapaxar)</p> <p>วาฟาริน (Warfarin), ↑↓ S-Warfarin (9%, 9%), ↓↔R-Warfarin (33%)</p>	<p>มีความเป็นไปได้ที่จะเพิ่มความเข้มข้นของ apixaban และ dabigatran ซึ่งอาจทำให้มีความเสี่ยงที่สูงขึ้นต่อภาวะเลือดออก โปรดดูเอกสารกำกับยาของ apixaban และ dabigatran สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม</p> <p>การยับยั้ง CYP3A และ P-gp ทำให้ระดับในพลาสมาและผลด้านเภสัชพลศาสตร์ของ rivaroxaban เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งอาจนำไปสู่ความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ ritonavir ในผู้ป่วยที่ได้รับ rivaroxaban</p> <p>ความเข้มข้นในซีรัมอาจเพิ่มขึ้นเนื่องจากการยับยั้ง CYP3A โดย ritonavir ไม่แนะนำให้ใช้ vorapaxar ร่วมกับแพ็กซ์โลวิด (โปรดดูเอกสารกำกับยาของ vorapaxar)</p> <p>การชักนำ CYP1A2 และ CYP2C9 ทำให้ระดับของ R-warfarin ลดลง ขณะที่พบผลด้านเภสัชจลนศาสตร์เล็กน้อยต่อ S-warfarin เมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ระดับ R-warfarin ที่ลดลงอาจนำไปสู่การต้านการแข็งตัวของเลือดลดลง ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจติดตามพารามิเตอร์ด้านการต้านการแข็งตัวของเลือดเมื่อให้ warfarin ร่วมกับ ritonavir</p>
กลุ่มยากันชัก	คาร์บามาเซพีน (carbamazepine) ^a	Carbamazepine เป็นสารชักนำ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรงและยานี้อาจทำให้

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↓ ไตวาลโพรเอ็กซ์ (Divalproex), ↓ ลาโมทริจีน (lamotrigine), ↓ ฟีนิตอีน (phenytoin)</p>	<p>การสัมผัส nirmatrelvir และ ritonavir ลดลงและอาจสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยา ห้ามใช้ carbamazepine ร่วมกับแพ็กซีโลวิด (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>Ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ชักนำปฏิกิริยาออกซิเดชันโดย CYP2C9 และปฏิกิริยากลูโคโรนิเดชัน จึงคาดว่าจะลดความเข้มข้นในพลาสมาของยากันชัก แนะนำให้ตรวจติดตามระดับยาในซีรัมหรือผลการรักษาอย่างระมัดระวังเมื่อให้ยาเหล่านี้ร่วมกับ ritonavir phenytoin อาจลดระดับ ritonavir ในซีรัม</p>
กลุ่มยาแก้ซึมเศร้า	<p>↑ อะมิทริปไทลีน (amitriptyline), ↑ ฟลูโอซีทีน (fluoxetine), ↑ อิมิพรามีน (imipramine), ↑ นอร์ทริปไทลีน (nortriptyline), ↑ พาร็อกซีทีน (paroxetine), ↑ เซอร์ทราลีน (sertraline)</p> <p>↑ เดซิพรามีน (desipramine) (145%, 22%)</p>	<p>Ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับต้านไวรัสมีแนวโน้มที่จะยับยั้ง CYP2D6 และคาดว่าจะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ imipramine amitriptyline nortriptyline fluoxetine paroxetine หรือ sertraline เพิ่มสูงขึ้น แนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อให้ยาเหล่านี้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับต้านไวรัส</p> <p>AUC และ C_{max} ของ 2-ไฮดรอกซีเมตาบอไลต์ลดลง 15% และ 67% ตามลำดับ แนะนำให้ลดขนาดยา desipramine เมื่อให้ร่วมกับ ritonavir</p>
ยารักษาโรคเกาต์	↑ โคลชิซิน (colchicine)	ความเข้มข้นของ colchicine อาจเพิ่มสูงขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir มีรายงานอันตรกิริยาระหว่างยาที่เป็นอันตรายถึงชีวิตและทำให้เสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับ

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
		การรักษาด้วย colchicine และ ritonavir (การยับยั้ง CYP3A4 และ P-gp) ห้ามใช้ colchicine ร่วมกับแพ็กซีโลวิด (ดูหัวข้อ 4.3)
กลุ่มยาด้านฮิสตามีน (antihistamines)	<p>↑ เฟ็กซ์โซเฟินาดีน (fexofenadine)</p> <p>↑ ลอราทาดีน (loratadine)</p>	<p>Ritonavir อาจปรับเปลี่ยนการขับ fexofenadine ออกจากเซลล์ (efflux) ที่มี P-gp เป็นสื่อกลางเมื่อให้ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ ส่งผลให้ความเข้มข้นของ fexofenadine เพิ่มสูงขึ้น</p> <p>Ritonavir ในขนาดยาที่เป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ยับยั้ง CYP3A และคาดว่าจะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ loratadine เพิ่มสูงขึ้น แนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อให้ loratadine ร่วมกับ ritonavir</p>
กลุ่มยาด้านการติดเชื้อ	<p>↑ ฟูซิดิก แอซิด (fusidic acid)</p> <p>↑ ไรฟาบูทีน (rifabutin) (4 เท่า, 2.5 เท่า)</p> <p>↑ เมตาบอไลต์ 25-โอ-ดีอะซีทิล ไรฟาบูทีน (25-O-desacetyl rifabutin metabolite) (38 เท่า, 16 เท่า)</p> <p>ไรแฟมพิซิน (rifampicin)</p>	<p>เป็นไปได้ว่าการให้ร่วมกับ ritonavir จะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของทั้ง fusidic acid และ ritonavir เพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงห้ามใช้ยาสองชนิดนี้ร่วมกัน (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>เนื่องจาก AUC ของ rifabutin เพิ่มสูงขึ้นอย่างมาก อาจลดขนาดยา rifabutin เป็น 150 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อสัปดาห์เมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์</p> <p>Rifampicin เป็นสารชักนำ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรงและยานี้อาจทำให้การสัมผัสกับ</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↓ วอริโคนาโซล (voriconazole) (39%, 24%)</p> <p>↑ คีโตโคนาโซล (ketoconazole) (3.4 เท่า, 55%)</p> <p>↑ ไอทราโคนาโซล (itraconazole)^a, ↑ อิริโทรมัยซิน (erythromycin)</p> <p>↓ อะโทวาควอน (atovaquone)</p>	<p>nirmatrelvir/ritonavir ลดลงและอาจ สูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยา ห้ามใช้ rifampicin ร่วมกับแพ็กซีโลวิด (ดู หัวข้อ 4.3)</p> <p>ควรหลีกเลี่ยงการให้ voriconazole ร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับ เป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัช จลนศาสตร์ ยกเว้นการประเมิน ประโยชน์/ความเสี่ยงต่อผู้ป่วยแสดง เหตุผลอันสมควรของการใช้ voriconazole</p> <p>Ritonavir ยับยั้งเมตาบอลิซึมของ ketoconazole ที่มี CYP3A เป็นตัวกลาง เนื่องจากอุบัติการณ์ที่เพิ่มสูงขึ้นของ ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับทางเดิน อาหารและตับ ควรพิจารณาลดขนาดยา ketoconazole เมื่อให้ร่วมกับ ritonavir</p> <p>Ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสาร เพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ยับยั้ง CYP3A4 และคาดว่าจะส่งผลให้ความ เข้มข้นในพลาสมาของ itraconazole และ erythromycin เพิ่มสูงขึ้น แนะนำให้ ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึง ประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อให้ itraconazole หรือ erythromycin ร่วมกับ ritonavir</p> <p>Ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสาร เพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ชักนำ ปฏิกิริยากลูโคโรนิเดชัน จึงคาดว่าจะลด ความเข้มข้นในพลาสมาของ</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↑เบดาควิลีน (bedaquiline)</p> <p>ดิลามานิท (delamanid)</p>	<p>atovaquone แนะนำให้ตรวจติดตามระดับยาในซีรัมหรือผลการรักษาอย่างระมัดระวังเมื่อให้ atovaquone ร่วมกับ ritonavir</p> <p>ไม่มีการศึกษาอันตรกิริยากับ ritonavir เพียงตัวเดียว เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ bedaquiline ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกัน กรณีที่ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง การให้ bedaquiline ร่วมกับ ritonavir ต้องดำเนินการด้วยความระมัดระวัง แนะนำให้ตรวจติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจและตรวจติดตามระดับ transaminases (โปรดดูเอกสารกำกับยาของ bedaquiline)</p> <p>ไม่มีการศึกษาอันตรกิริยากับ ritonavir เพียงตัวเดียว การศึกษาอันตรกิริยาในอาสาสมัครสุขภาพดีของ delamanid 100 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง และ lopinavir/ritonavir 400/100 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง เป็นเวลา 14 วัน การสัมผัสกับ DM-6705 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ของ delamanid เพิ่มสูงขึ้น 30% เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิด QTc prolongation ที่สัมพันธ์กับ DM-6705 หากพิจารณาแล้วว่าจำเป็นต้องให้ delamanid ร่วมกับ ritonavir แนะนำให้ตรวจติดตาม ECG บ่อยครั้งตลอดช่วงการรักษาด้วย delamanid (ดูหัวข้อ 4.4 และเอกสารกำกับยาของ delamanid)</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การเปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↑ คลาริโทรมัยซิน (clarithromycin (77%, 31%)</p> <p>↓ 14-โอเอช คลาริโทรมัยซิน เมตาบอไลต์ (14-OH clarithromycin metabolite) (100%, 99%)</p> <p>ซัลฟาเมทอกซาโซล/ไตรเมโทพริม (sulfamethoxazole /trimethoprim)</p>	<p>เนื่องจากช่วงการรักษาที่กว้างของ clarithromycin ไม่จำเป็นต้องลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ไม่ควรให้ clarithromycin ที่ขนาดยา มากกว่า 1 กรัมต่อวันร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ควรพิจารณาลดขนาดยา ดังนี้: ผู้ป่วยที่มี creatinine clearance 30 ถึง 60 มิลลิลิตร/นาที ควรลดขนาดยาลง 50%, ผู้ป่วยที่มี creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที ควรลดขนาดยาลง 75%</p> <p>ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงขนาดยา sulfamethoxazole/trimethoprim ในระหว่างการรักษาร่วมกับ ritonavir</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
กลุ่มยาด้านเอชไอวีกลุ่มยับยั้ง เอนไซม์โปรตีเอส (anti-HIV protease inhibitors)	<p>↑ แอมพรีนาเวียร์ (amprenavir) (64%, 5 เท่า)</p> <p>↑ อะทาซานาเวียร์ (atazanavir) (86%, 11 เท่า)</p> <p>↑ ดารูนาเวียร์ (darunavir) (14 เท่า)</p> <p>↑ ฟอสแอมพรีนาเวียร์ (2.4 เท่า, 11 เท่า) ที่ตรวจวัดในรูปของ amprenavir)</p>	<p>Ritonavir เพิ่มระดับของ amprenavir ในซีรัมซึ่งเป็นผลมาจากการยับยั้ง CYP3A4 สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม แพทย์ควรอ้างอิงเอกสารกำกับยาของ amprenavir</p> <p>Ritonavir เพิ่มระดับของ atazanavir ในซีรัมซึ่งเป็นผลมาจากการยับยั้ง CYP3A4 สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม แพทย์ควรอ้างอิงเอกสารกำกับยาของ atazanavir</p> <p>Ritonavir เพิ่มระดับของ darunavir ในซีรัมซึ่งเป็นผลมาจากการยับยั้ง CYP3A4 จำเป็นต้องให้ darunavir ร่วมกับ ritonavir เพื่อให้แน่ใจในผลการรักษา สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม แพทย์ควรอ้างอิงเอกสารกำกับยาของ darunavir</p> <p>Ritonavir เพิ่มระดับของ amprenavir ในซีรัม (จาก fosamprenavir) ซึ่งเป็นผลมาจากการยับยั้ง CYP3A4 จำเป็นต้องให้ fosamprenavir ร่วมกับ ritonavir เพื่อให้แน่ใจในผลการรักษา สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม แพทย์ควรอ้างอิงเอกสารกำกับยาของ fosamprenavir</p>
กลุ่มยาด้านเอชไอวี	<p>↑ เอฟฟาเวเร็นซ์ (efavirenz) (21%)</p> <p>↑ มาราวีโรค (maraviroc) (161%, 28%)</p>	<p>พบความถี่ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เพิ่มสูงขึ้น (เช่น เวียนศีรษะ คลื่นไส้ ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน) และความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ระดับเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น) เมื่อให้ efavirenz ร่วมกับ ritonavir</p> <p>Ritonavir เพิ่มระดับของ maraviroc ในซีรัมซึ่งเป็นผลมาจากการยับยั้ง CYP3A</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การเปลี่ยนแปลง C_{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↓ ราลเท็กกราเวียร์ (raltegravir) (16%, 1%)</p> <p>↓ ซิโดวูดีน (zidovudine) (25%, ตรวจไม่พบ)</p> <p>↑ บิกทีกราเวียร์ (bictegravir)</p> <p>↑ ทีโนโฟเวียร์ (tenofovir)</p>	<p>อาจให้ maraviroc ร่วมกับ ritonavir เพื่อเพิ่มการสัมผัสยา maraviroc สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม โปรดดูข้อมูลเอกสารกำกับยาของ maraviroc</p> <p>การให้ ritonavir ร่วมกับ raltegravir ส่งผลให้ระดับของ raltegravir ลดลงเล็กน้อย</p> <p>Ritonavir อาจชักนำปฏิกิริยากลุ่มโคโรนิตะชั้นของ zidovudine ส่งผลให้ระดับของ zidovudine ลดลงเล็กน้อย ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงขนาดยา</p> <p>สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม โปรดดูเอกสารกำกับยาของยาด้านเอชไอวีดังกล่าว</p>
กลุ่มยาด้านอาการทางจิต	<p>↑ โคลซาปีน (clozapine),</p> <p>↑ พิโมไซด์ (pimozide)</p> <p>↑ ฮาโลเพอริดอล (haloperidol),</p> <p>↑ ริสเพอริโดน (risperidone),</p> <p>↑ ไทโอริดาซีน (thioridazine)</p> <p>↑ ลูราซิโดน (Lurasidone)</p>	<p>มีแนวโน้มว่าการให้ร่วมกับ ritonavir จะเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของ clozapine หรือ pimozide ดังนั้นจึงเป็นข้อห้ามใช้ (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>มีแนวโน้มว่า ritonavir จะยับยั้ง CYP2D6 และคาดว่าจะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ haloperidol, risperidone และ thioridazine เพิ่มสูงขึ้น แนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อให้ยาเหล่านี้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดที่ใช้สำหรับต้านไวรัส</p> <p>เนื่องจากการยับยั้ง CYP3A โดย ritonavir คาดว่าความเข้มข้นของ</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	↑ ควีไทอะปีน (quetiapine)	lurasidone จะเพิ่มขึ้น ห้ามให้ร่วมกับ lurasidone (ดูหัวข้อ 4.3) เนื่องจากการยับยั้ง CYP3A โดย ritonavir คาดว่าความเข้มข้นของ quetiapine จะเพิ่มขึ้น ห้ามให้แพ็กซ์โลวิดร่วมกับ quetiapine เนื่องจากอาจเพิ่มความเป็นพิษจาก quetiapine (ดูหัวข้อ 4.3)
ยากลุ่ม β 2-agonist (ชนิดออกฤทธิ์สั้น)	↑ ซัลเมเตอร์อล (salmeterol)	Ritonavir ยับยั้ง CYP3A4 และคาดว่าจะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ salmeterol เพิ่มสูงขึ้นอย่างชัดเจน ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยาร่วมกัน
ยากลุ่ม calcium channel antagonist	↑ แอมโลดิพีน (amlodipine), ↑ ดิลไทอะเซม (diltiazem), ↑ ไนเฟดิพีน (nifedipine)	Ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติต้านเกล็ดชจลนศาสตร์หรือยาต้านไวรัสยับยั้ง CYP3A4 และอาจส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของยากลุ่ม calcium channel antagonists เพิ่มสูงขึ้น แนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อให้ยาเหล่านี้ร่วมกับ ritonavir
ยากลุ่ม endothelin antagonists	↑ โบเซนแทน (bosentan) ↑ ริโอซิควอต (riociguat)	การให้ bosentan ร่วมกับ ritonavir อาจเพิ่ม C _{max} และ AUC ของ bosentan ในภาวะที่ระดับยาคงที่ ความเข้มข้นในซีรัมอาจเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากการยับยั้ง CYP3A และ P-gp โดย ritonavir ไม่แนะนำให้ใช้ riociguat ร่วมกับแพ็กซ์โลวิด (โปรดดูเอกสารกำกับยาของ riociguat)
อนุพันธ์ของเออร์กอต (ergot)	↑ ไดไฮโดรเออร์โกตามีน (dihydroergotamine), ↑ เออร์โกโนวิน (ergonovine),	มีแนวโน้มว่าการให้ร่วมกับ ritonavir จะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	↑เออร์โกตามีน (ergotamine), ↑เมทิลเออร์โกโนวีน (methylergonovine)	อนุพันธ์ของเออร์กอตเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงเป็น ข้อห้ามใช้ (ดูหัวข้อ 4.3)
กลุ่มยาด้านไวรัสตับอักเสบบีที่ ออกฤทธิ์โดยตรง (HCV direct acting antivirals)	↑ เกลแค็บพรีเวียร์/พิเบรนต์าส เวียร์ (glecaprevir/pibrentasvir)	ความเข้มข้นในซีรัมอาจเพิ่มขึ้นเนื่องจากการยับยั้ง P-gp, BCRP และ OATP1B โดย ritonavir ไม่แนะนำให้ใช้ glecaprevir/pibrentasvir ร่วมกับแพ็กส์โลวิดเนื่องจากมีความเสี่ยงที่ระดับ ALT จะเพิ่มสูงขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับการสัมผัสกับ glecaprevir ที่เพิ่มสูงขึ้น
ยากลุ่ม HMG-CoA reductase	↑ โลวาสแตติน (lovastatin), ↑ ซิมวาสแตติน (simvastatin) ↑ อะทอร์วาสแตติน (atorvastatin), ↑ ฟลูวาสแตติน (Fluvastatin), ↑ พราวาสแตติน (pravastatin), ↑ โรซุวาสแตติน (rosuvastatin)	คาดว่า HMG-CoA reductase inhibitors ซึ่งขึ้นกับเมตาบอลิซึมของ CYP3A ในระดับสูง เช่น lovastatin และ simvastatin จะมีความเข้มข้นในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับต้านไวรัสหรือสำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ เนื่องจากความเข้มข้นของ lovastatin และ simvastatin ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจทำให้ผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะเกิดความผิดปกติต่อเซลล์กล้ามเนื้อ (myopathy) รวมถึงภาวะกล้ามเนื้อละลาย (rhabdomyolysis) ห้ามใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับ ritonavir (ดูหัวข้อ 4.3) Atorvastatin มีเมตาบอลิซึมที่ขึ้นกับ CYP3A น้อยกว่า แม้ว่าการกำจัด rosuvastatin ไม่ขึ้นกับ CYP3A แต่มีรายงานการได้รับ rosuvastatin เพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir กลไกของอันตรกิริยานี้ไม่ชัดเจน แต่อาจเป็นผลมาจากการยับยั้งตัวขนส่ง เมื่อใช้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสาร

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
		เพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์หรือยาต้านไวรัส ควรให้ atorvastatin หรือ rosuvastatin ในขนาดยาต่ำสุดที่เป็นไปได้ เมตาบอลิซึมของ pravastatin และ fluvastatin ไม่ขึ้นกับ CYP3A และไม่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยากับ ritonavir กรณีมีบ่งชี้ของการรักษาด้วย HMG-CoA reductase inhibitor แนะนำให้ใช้ pravastatin หรือ fluvastatin
กลุ่มยากุมกำเนิดชนิดมีฮอร์โมน	↓เอthinylestradiol (ethinylestradiol) (40%, 32%)	เนื่องจากความเข้มข้นของ ethinyl estradiol ลดลง ควรพิจารณาใช้วิธีการคุมกำเนิดชนิดไม่มีฮอร์โมนอื่น ๆ หรือวิธีการคุมกำเนิดแบบใช้สิ่งกีดขวางร่วมกับการใช้ ritonavir เมื่อให้ในขนาดยาที่ใช้สำหรับต้านไวรัสหรือใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ มีแนวโน้มว่า ritonavir จะเปลี่ยนแปลงรูปแบบของภาวะเลือดออกในมดลูกและลดประสิทธิภาพของยากุมกำเนิดที่มี estradiol เป็นส่วนประกอบ
กลุ่มยากดภูมิคุ้มกัน	↑ไซโคลสปอริน (cyclosporine), ↑ทาโครลิมัส (tacrolimus), ↑เอเวโรลิมัส (everolimus)	Ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์หรือใช้สำหรับต้านไวรัสยับยั้ง CYP3A4 และคาดว่าจะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ cyclosporine, tacrolimus หรือ everolimus เพิ่มสูงขึ้น แนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อให้ยาเหล่านี้ร่วมกับ ritonavir
ยาลดไขมัน	↑โลมิทาไพด์ (lomitapide)	สารยับยั้ง CYP3A4 เพิ่มการสัมผัส lomitapide โดยสารยับยั้งที่มีฤทธิ์แรงจะเพิ่มการได้รับยาประมาณ 27 เท่า เนื่องจากการยับยั้ง CYP3A โดย ritonavir คาดว่าความเข้มข้นของ

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
		lomitapide จะเพิ่มสูงขึ้น ห้ามใช้แพ็กซ์ โลวิดร่วมกับ lomitapide (ดูเอกสาร กำกับยาของ lomitapide) (ดูหัวข้อ 4.3)
ยายับยั้ง phosphodiesterase (PDE5)	<p>↑ เออานาฟิล (avanafil) (13 เท่า, 2.4 เท่า)</p> <p>↑ ซิลденаฟิล (sildenafil) (11 เท่า, 4 เท่า)</p> <p>↑ ทาดาลาฟิล (tadalafil) (124%, ↔)</p> <p>↑ วาร์เดนาฟิล (vardenafil) (49 เท่า, 13 เท่า)</p>	<p>ห้ามใช้ avanafil ร่วมกับแพ็กซ์โลวิด (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>ควรใช้ sildenafil ในการรักษาภาวะเสื่อม สมรรถภาพทางเพศร่วมกับ ritonavir ใน ขนาดยาต้านไวรัสหรือสารเพิ่มคุณสมบัติ ด้านเภสัชจลนศาสตร์ด้วยความระมัดระวัง และไม่ควรมีกรณีใดที่ขนาดยา sildenafil มากกว่า 25 มิลลิกรัมใน 48 ชั่วโมง ห้าม ใช้ sildenafil ร่วมกับแพ็กซ์โลวิดในผู้ป่วย ที่เป็นภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอด สูง (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>ควรใช้ tadalafil ในการรักษาภาวะเสื่อม สมรรถภาพทางเพศร่วมกับ ritonavir ใน ขนาดยาที่ใช้สำหรับต้านไวรัสหรือสำหรับ เป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัช จลนศาสตร์ด้วยความระมัดระวังโดยปรับ ลดขนาดยา tadalafil ให้ไม่เกิน 10 มิลลิกรัมทุก 72 ชั่วโมง ร่วมกับการ ตรวจติดตามปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์</p> <p>ห้ามใช้ vardenafil ร่วมกับแพ็กซ์โลวิด (ดู หัวข้อ 4.3)</p>
กลุ่มยาระงับประสาท/ยานอน หลับ	<p>↑ คลอนาซีแพม (clonazepam),</p> <p>↑ ไดอะซีแพม (diazepam),</p> <p>↑ เอสตาโซแลม (estazolam),</p> <p>↑ ฟลูราซีแพม (flurazepam)</p>	<p>มีแนวโน้มว่าการให้ร่วมกับ ritonavir จะ ส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ clonazepam, diazepam, estazolam และ flurazepam เพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นจึง เป็นข้อห้ามใช้ (ดูหัวข้อ 4.3)</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↑ มิดาโซแลม (midazolam) ชนิดรับประทานและฉีด</p> <p>↑ ไตรอาโซแลม (triazolam) (> 20-เท่า, 87%)</p>	<p>Midazolam ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่ การให้ร่วมกับแฟกซ์โลวิดอาจทำให้ความเข้มข้นของ midazolam เพิ่มสูงขึ้นอย่างมาก คาดว่าความเข้มข้นในพลาสมาของ midazolam จะเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ midazolam ชนิดรับประทาน ดังนั้นไม่ควรให้แฟกซ์โลวิดร่วมกับ midazolam ชนิดรับประทาน (ดูหัวข้อ 4.3) ในขณะเดียวกันควรระมัดระวังในการให้แฟกซ์โลวิดร่วมกับ midazolam ชนิดฉีด ข้อมูลจากการใช้ midazolam ชนิดฉีดร่วมกับ protease inhibitors ชนิดอื่น ๆ พบการเพิ่มขึ้นของระดับ midazolam ในพลาสมาที่เป็นไปได้ 3 – 4 เท่า กรณีที่จะให้แฟกซ์โลวิดร่วมกับ midazolam ชนิดฉีด ควรดำเนินการในหอผู้ป่วยวิกฤติ (ICU) หรือหน่วยบริการที่คล้ายกัน เพื่อให้แน่ใจในเรื่องการตรวจติดตามทางคลินิกอย่างใกล้ชิดและการจัดการทางการแพทย์ที่เหมาะสมในกรณีที่เกิดการกดการหายใจและ/หรือการออกฤทธิ์ระงับประสาทในระยะเวลานานขึ้น ควรพิจารณาปรับขนาดยา midazolam โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีการให้ midazolam มากกว่าหนึ่งครั้ง</p> <p>มีแนวโน้มว่าการให้ร่วมกับ ritonavir จะเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของ triazolam ดังนั้นจึงเป็นข้อห้ามใช้ (ดูหัวข้อ 4.3)</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↓ เพทิดีน (pethidine) (62%, 59%),</p> <p>↑ นอร์เพทิดีนเมตาบอไลต์ (norpethidine metabolite) (47%, 87%)</p> <p>↑ อัลปราโซแลม (alprazolam) (2.5 เท่า, ↔)</p> <p>↑ บุสไพโรน (buspirone)</p>	<p>ห้ามใช้ pethidine และ ritonavir เนื่องจากความเข้มข้นของ norpethidine ที่เป็นสารเมตาบอไลต์เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งมีฤทธิ์ระงับปวดและกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ความเข้มข้นของ norpethidine ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจเพิ่มความเสี่ยงของผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง (เช่น อาการชัก) (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>เมตาบอไลต์ของ alprazolam ถูกยับยั้งหลังจากเริ่มให้ ritonavir ควรดำเนินการด้วยความระมัดระวังในช่วงวันแรก ๆ ของการให้ alprazolam ร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับต้านไวรัสหรือสำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ ก่อนที่จะมีการชักนำให้เกิดเมตาบอไลต์ของ alprazolam</p> <p>Ritonavir ในขนาดที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์หรือสำหรับต้านไวรัสยับยั้ง CYP3A และคาดว่าจะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ buspirone เพิ่มสูงขึ้น แนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อให้ buspirone ร่วมกับ ritonavir</p>
ยานอนหลับ	↑โซลพิเด็ม (zolpidem) (28%, 22%)	อาจให้ zolpidem ร่วมกับ ritonavir โดยมีการตรวจติดตามอย่างระมัดระวังสำหรับผลด้านการระงับประสาทที่มากเกินไป
ยาเลิกบุหรี่	↓บูโพรไพออน (bupropion) (22%, 21%)	Bupropion ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP2B6 เป็นหลัก คาดว่าการให้ bupropion ร่วมกับ ritonavir ในขนาดที่ให้ซ้ำ ๆ จะลดระดับของ bupropion

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
		<p>โดยคาดว่าเป็นผลจากการชักนำเมตาบอลิซึมของ bupropion อย่างไรก็ตาม เนื่องจากพบว่า ritonavir ยับยั้ง CYP2B6 ในหลอดทดลอง จึงไม่ควรให้ bupropion เกินขนาดยาที่แนะนำ ในทางตรงกันข้ามกับการให้ ritonavir ในระยะยาว ไม่มีอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญ กับ bupropion หลังการให้ ritonavir ขนาดยาต่ำ ในระยะสั้น (200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง เป็นเวลา 2 วัน) ซึ่งชี้ให้เห็นว่าความเข้มข้นของ bupropion ที่ลดลงอาจเริ่มเกิดในหลายวันหลังจาก เริ่มให้ ritonavir ร่วมด้วย</p>
<p>ยาสเตียรอยด์</p>	<p>ฟลูติคาโซน โพรพิโอเนต (fluticasone propionate) ชนิดพ่นสูด ชนิดฉีด หรือชนิดพ่นในโพรงจมูก บูเดโซไนด์ (budesonide) ไตรแอมซิโนโลน (triamcinolone)</p>	<p>มีรายงานผลของยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย รวมถึง Cushing's syndrome และภาวะกดต่อมหมวกไต (พบระดับคอร์ติซอลในพลาสมาลดลง 86%) ในผู้ป่วยที่ได้รับ ritonavir และ fluticasone propionate ชนิดพ่นสูดหรือชนิดพ่นในโพรงจมูก ทั้งนี้ผลที่คล้ายกันสามารถเกิดขึ้นได้กับยากอร์ติโคสเตียรอยด์ตัวอื่น ๆ ที่เมตาบอลิซึมโดย CYP3A ด้วยเช่นกัน เช่น budesonide และ triamcinolone ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ ritonavir ในขนาดที่ใช้สำหรับต้านไวรัสหรือสำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์เหล่านี้ ยกเว้นประโยชน์ที่เป็นไปได้จากการรักษามีมากกว่าความเสี่ยงต่อผลของยากอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย ควรพิจารณาขนาดยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ร่วมกับการตรวจติดตามผลเฉพาะที่และผลทั่วร่างกายอย่างใกล้ชิด หรือเปลี่ยนเป็นยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ไม่</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↑เดกซาเมทาโซน (dexamethasone)</p> <p>↑เพรดนิโซโลน (prednisolone) (28%, 9%)</p>	<p>เป็นยับยั้งของ CYP3A4 (เช่น beclomethasone) นอกจากนี้ กรณีที่มีการถอนยากลุ่มคอร์ติคอยด์ในขนาดยาสูง อาจจำเป็นต้องลดขนาดยาในระยะเวลาที่นานขึ้น</p> <p>Ritonavir ในขนาดยาที่เป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์หรือยาต้านไวรัสยับยั้ง CYP3A และคาดว่าจะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ dexamethasone เพิ่มสูงขึ้น แนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อให้ dexamethasone ร่วมกับ ritonavir</p> <p>แนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อให้ prednisolone ร่วมกับ ritonavir AUC ของเมตาบอลไลต์ของ prednisolone เพิ่มขึ้นเป็น 37% และ 28% หลังจากการให้ ritonavir 4 วันและ 14 วันตามลำดับ</p>
การบำบัดทดแทนฮอร์โมนไทรอยด์	เลโวไทรอกซีน (levothyroxine)	มีการรายงานหลังวางจำหน่ายในเรื่องความเป็นไปได้ที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างผลิตภัณฑ์ที่มี ritonavir เป็นส่วนประกอบกับ levothyroxine ควรตรวจติดตาม thyroid-stimulating hormone (TSH) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย levothyroxine อย่างน้อยในเดือนแรกหลังจากเริ่มและ/หรือสิ้นสุดการรักษาด้วย ritonavir

คำย่อ: ATL=อะลาตินิน อะมิโนทรานสเฟอเรส, AUC= พื้นที่ใต้กราฟ; C_{max}= ความเข้มข้นสูงสุด

a. ข้อ 5.2 การศึกษาอันตรกิริยาที่ดำเนินการด้วย nirmatrelvir/ritonavir

4.6 ภาวะเจริญพันธุ์ การใช้ในสตรีมีครรภ์ และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีในวัยที่สามารถมีบุตรได้/การคุมกำเนิดในเพศชายและหญิง

ยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์เกี่ยวกับการใช้แพ็คเกจโลวิดในระหว่างตั้งครรภ์ที่บ่งบอกความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องจากยาต่อผลที่ไม่พึงประสงค์ต่อการพัฒนาการ สตรีในวัยที่สามารถมีบุตรได้ควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในระหว่างการรักษาด้วยแพ็คเกจโลวิด

การใช้ ritonavir อาจลดประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม ผู้ป่วยที่ใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมควรได้รับคำแนะนำให้ใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นที่มีประสิทธิภาพหรือวิธีการคุมกำเนิดแบบใช้สิ่งกีดขวางเพิ่มเติมร่วมด้วยในระหว่างการรักษาและจนกระทั่งหลังจากรอบเดือนมาครบหนึ่งรอบหลังจากหยุดแพ็คเกจโลวิด (ดูหัวข้อ 4.5)

สตรีมีครรภ์

ยังไม่มีข้อมูลจากการใช้แพ็คเกจโลวิดในสตรีมีครรภ์ ไม่แนะนำให้ใช้แพ็คเกจโลวิดในระหว่างการตั้งครรภ์และในสตรีในวัยที่สามารถมีบุตรได้ซึ่งไม่ได้มีการคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพ

ไม่พบว่ามีผลที่เกี่ยวข้องกับ nirmatrelvir ในแง่ของกายสัณฐานวิทยาของตัวอ่อนในท้องหรือความอยู่รอดของเอ็มบริโอ-ตัวอ่อนในท้องในทุกขนาดยาที่ได้ทดสอบในการศึกษาความเป็นพิษทางพัฒนาการในเอ็มบริโอ-ตัวอ่อนในท้องของหนูขาวหรือกระต่าย (ดูหัวข้อ 5.3)

สตรีมีครรภ์จำนวนมากได้รับยา ritonavir ในระหว่างตั้งครรภ์ ข้อมูลเหล่านี้ส่วนใหญ่แล้วอ้างถึงการสัมผัสยาที่มีการใช้ ritonavir เป็นการรักษาแบบผสม และไม่ใช้ขนาดยา ritonavir ที่ให้ผลการรักษา แต่เป็นขนาดยาที่ต่ำกว่า ซึ่งใช้เป็นตัวเพิ่มเภสัชจลนศาสตร์สำหรับสารยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอสอื่น ๆ โดยมีขนาดยา ritonavir ที่ใกล้เคียงกับขนาดยาที่ใช้สำหรับ nirmatrelvir/ritonavir ข้อมูลเหล่านี้บ่งชี้ว่าไม่มีการเพิ่มสูงขึ้นของอัตราความพิการแต่กำเนิดเมื่อเทียบกับอัตราต่าง ๆ ที่ได้สังเกตพบในระบบการเฝ้าระวังความพิการแต่กำเนิดในประชากร ข้อมูลในสัตว์ของ ritonavir ได้แสดงให้เห็นถึงความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ 5.3)

การให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์เกี่ยวกับการใช้แพ็คเกจโลวิดในระหว่างการให้นมบุตร

ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า nirmatrelvir ถูกขับออกมาในน้ำนมของมนุษย์หรือสัตว์ และมีผลต่อทารกแรกเกิด/ทารกที่ดื่มนมแม่ หรือมีผลต่อการผลิตน้ำนมหรือไม่ ข้อมูลที่มีจำกัดที่ถูกเผยแพร่รายงานว่าพบ ritonavir ในน้ำนมของมนุษย์ ไม่มีข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับผลของ ritonavir ที่มีต่อทารกแรกเกิด/ทารกที่ดื่มนมแม่ หรือผลของยาที่มีต่อการผลิตน้ำนม จึงไม่สามารถตัดความเสี่ยงที่มีต่อทารกแรกเกิด/ทารกออกไปได้ ควรหยุดให้นมบุตรในระหว่างการรักษาด้วยแพ็คเกจโลวิดและเป็นเวลา 7 วันหลังจากใช้แพ็คเกจโลวิดครั้งสุดท้าย

การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์เกี่ยวกับผลของแพ็กซ์โลวิดต่อการเจริญพันธุ์ ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของ nirmatrelvir ต่อการเจริญพันธุ์ในมนุษย์ nirmatrelvir ไม่ส่งผลต่อการเจริญพันธุ์ในหนูขาว (ดูหัวข้อ 5.3)

ยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์เกี่ยวกับผลของ ritonavir ต่อการเจริญพันธุ์ ritonavir ไม่ทำให้เกิดผลต่อการเจริญพันธุ์ในหนูขาว

4.7 ผลต่อความสามารถในการจับซีและทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่ประเมินผลของแพ็กซ์โลวิดที่มีต่อความสามารถในการจับซีและทำงานกับเครื่องจักร

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

สรุปข้อมูลความปลอดภัย

ข้อมูลความปลอดภัยของแพ็กซ์โลวิดได้มาจากข้อมูลของการศึกษา C4671005 (EPIC-HR) ซึ่งเป็นการศึกษาระยะที่ 2/3 แบบสุ่ม ควบคุมด้วยยาหลอก ในผู้เข้าร่วมการศึกษาผู้ใหญ่ที่ไม่ได้เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล และได้รับการวินิจฉัยซึ่งมีการยืนยันจากห้องปฏิบัติการว่าติดเชื้อ SARS-CoV-2 (ดูหัวข้อ 5.1) ผู้เข้าร่วมการศึกษาผู้ใหญ่ที่แสดงอาการทั้งสิ้น 1,349 ราย มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ซึ่งเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง (severe COVID-19 illness) ได้รับแพ็กซ์โลวิด (nirmatrelvir/ritonavir ขนาด 300 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม) (จำนวน=672) หรือยาหลอก (จำนวน=677) อย่างน้อยหนึ่งครั้ง โดยรับประทานยาที่ศึกษาวันละสองครั้งเป็นเวลา 5 วัน

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ในกลุ่มแพ็กซ์โลวิด (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1) ซึ่งเกิดขึ้นในความถี่มากกว่าในกลุ่มยาหลอก ได้แก่ ท้องเสีย (ร้อยละ 3.9 และร้อยละ 1.9 ตามลำดับ) อาเจียน (ร้อยละ 1.3 และร้อยละ 0.3) และการรับรสผิดปกติ (ร้อยละ 48 และร้อยละ 0.1)

สรุปปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ในรูปแบบตาราง

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ในตารางที่ 3 ที่ระบุไว้ด้านล่างถูกจำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกายและหมวดความถี่ โดยได้กำหนดความถี่ไว้ดังต่อไปนี้: พบบ่อยมาก (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10) พบบ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/100 ถึงน้อยกว่า 1/10) พบไม่บ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/1,000 ถึงน้อยกว่า 1/100) พบน้อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10,000 ถึงน้อยกว่า 1/1,000) ไม่ทราบ (ไม่สามารถประมาณการความถี่ได้จากข้อมูลที่มีอยู่)

ตารางที่ 3: ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์

ระบบอวัยวะ	การจำแนกความถี่	ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์
ความผิดปกติของระบบประสาท	พบบ่อย	การรับรสผิดปกติ
ความผิดปกติของทางเดินอาหาร	พบบ่อย	ท้องเสีย อาเจียน

ประชากรเด็ก

ไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของแพ็กซีโลวิดในผู้ป่วยเด็ก

การรายงานเหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นปฏิกริยาไม่พึงประสงค์

การรายงานเหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นปฏิกริยาไม่พึงประสงค์หลังจากผลิตภัณฑ์ยาได้รับอนุญาตแล้วเป็นสิ่งสำคัญ ซึ่งทำให้สามารถทำการตรวจติดตามความสมดุลของประโยชน์/ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาได้อย่างต่อเนื่อง

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

การรักษาการใช้จ่ายแพ็กซีโลวิดเกินขนาดควรประกอบด้วยการรักษาแบบประคับประคองทั่วไป รวมถึงการตรวจติดตามสัญญาณชีพ และการเฝ้าสังเกตสถานะทางคลินิกของผู้ป่วย ไม่มียาแก้พิษเฉพาะสำหรับการใช้จ่ายแพ็กซีโลวิดเกินขนาด

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา: กลุ่มยาต้านไวรัสสำหรับการใช้ทั่วร่างกาย กลุ่มยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อเชื้อไวรัส รหัส ATC: ยังไม่ได้รับการระบุ

กลไกการออกฤทธิ์

Nirmatrelvir เป็น peptidomimetic inhibitor ของ coronavirus 3C-like (3CL) protease รวมถึง SARS-CoV-2 3CL protease การยับยั้ง 3CL protease ทำให้โปรตีนไม่สามารถดำเนินการกับ polyprotein precursors ซึ่งนำไปสู่การป้องกันไม่ให้เชื้อไวรัสเพิ่มจำนวน nirmatrelvir ได้แสดงให้เห็นว่าเป็นสารยับยั้ง SARS-CoV-2 3CL protease ($K_i=0.00311$ ไมโครโมลาร์หรือ $IC_{50}=0.0192$ ไมโครโมลาร์) ที่มีฤทธิ์แรงในการตรวจวิเคราะห์เอนไซม์ทางชีวเคมี

Ritonavir ไม่ออกฤทธิ์ต่อ SARS-CoV-2 3CL protease Ritonavir ออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ใช้ CYP3A เป็นสื่อกลางของ nirmatrelvir จึงทำให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ nirmatrelvir เพิ่มขึ้น

ฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัส

การศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสในหลอดทดลอง

Nirmatrelvir ได้แสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสต่อการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในเซลล์ dNHBE ซึ่งเป็น primary human lung alveolar epithelial cell line (ค่า EC90 เท่ากับ 18 นาโนโมลาร์) หลังจากวันที่ 3 หลังการติดเชื้อ

การศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสในร่างกาย

Nirmatrelvir แสดงให้เห็นถึงฤทธิ์การต้านเชื้อไวรัสในแบบจำลองหนูถีบจักรที่มีการติดเชื้อ SAR-CoV-2 ในหนูถีบจักรสายพันธุ์ BALB/c และ 129 การให้ nirmatrelvir โดยการรับประทาน 300 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือ 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละสองครั้ง ซึ่งเริ่มที่ 4 ชั่วโมงหลังการปลูกเชื้อ หรือ 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละสองครั้ง ซึ่งเริ่มที่ 12 ชั่วโมงหลังการปลูกเชื้อ SARS-CoV-2 MA10 ส่งผลให้ค่าไตเตอร์ของเชื้อไวรัสในปอดลดลงและตัวชี้วัดของโรคดีขึ้น (การลดลงของน้ำหนักตัวและพยาธิวิทยาของปอด) เปรียบเทียบกับสัตว์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก

การดื้อยาต้านเชื้อไวรัส

เนื่องจากการใช้ยา nirmatrelvir ร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาต่ำ จึงอาจมีความเสี่ยงในการเกิดการดื้อยาของกลุ่ม HIV protease inhibitors ของ HIV-1 ในผู้ที่ติดเชื้อ HIV-1 ที่ไม่สามารถควบคุมอาการของโรคหรือผู้ที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัยโรค

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

สรีรวิทยาไฟฟ้าของหัวใจ

ไม่สังเกตพบผลของ nirmatrelvir ที่เกี่ยวเนื่องทางคลินิกต่อค่า QTcF interval ในการศึกษาที่มีการข้ามสลับ (cross-over) แบบสุ่ม ปกปิดสองทาง มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอกในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี 10 ราย ขอบเขตบนของช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval [CI]) ที่ 90% ที่แบบจำลองได้ทำนายสำหรับประมาณการค่า QTcF ที่จุดเริ่มต้นการศึกษาและที่ปรับตามขนาดยา ritonavir อยู่ที่ 1.96 มิลลิวินาที ที่ความเข้มข้นสูงกว่าความเข้มข้นสูงสุดเฉลี่ยที่ระดับยาคงที่ประมาณ 4 เท่าหลังการให้ยา nirmatrelvir/ritonavir ที่ขนาดยา 300 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม

ประสิทธิผลและความปลอดภัยทางคลินิก

ประสิทธิผลของแพ็คเกจโลวิดได้พิจารณาตามการวิเคราะห์ระหว่างการศึกษาและผลการวิเคราะห์ขั้นสุดท้ายที่นำมาประกอบข้อมูลของการศึกษา EPIC-HR ซึ่งเป็นการศึกษาระยะ 2/3 แบบสุ่ม ปกปิดสองทาง มีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกในผู้เข้าร่วมการศึกษาผู้ใหญ่ที่แสดงอาการและไม่ได้เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ SARS-CoV-2 ที่ได้รับการยืนยันทางห้องปฏิบัติการ ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์ในการเข้าร่วมนั้นต้องมีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่มีปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้อย่างน้อยที่สุด 1 ปัจจัยต่อการลุกลามไปเป็นโรคที่มีอาการรุนแรง: โรคเบาหวาน น้ำหนักเกิน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 25) โรคปอดเรื้อรัง (รวมถึงโรคหืด) โรคตับเรื้อรัง เป็นผู้ที่ยังสูบบุหรี่

บุหรืออยู่ในปัจจุบัน โรคที่กตภูมิคุ้มกันหรือได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน โรคหัวใจและหลอดเลือด ความดันโลหิตสูง โรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว ความผิดปกติของพัฒนาการทางระบบประสาท มะเร็งที่แสดงอาการ ผู้ที่ต้องพึ่งพาการรักษาทางเทคโนโลยีการแพทย์ หรือผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไปโดยไม่คำนึงถึงโรคที่เกิดร่วมกัน ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เริ่มแสดงอาการของโรคโควิด-19 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 วันได้ถูกรวมเข้าไปในการศึกษานี้ การศึกษานี้ได้ตัดบุคคลที่มีประวัติของการติดเชื้อโควิด-19 หรือได้รับวัคซีนมาก่อนออกจากการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการศึกษากลุ่ม (1:1) ให้รับแพ็กซ์โลวิด (nirmatrelvir 300 มิลลิกรัม/ritonavir 100 มิลลิกรัม) หรือยาหลอกชนิดรับประทาน ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 วัน จุดยุติหลักด้านประสิทธิผลคือ สัดส่วนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคโควิด-19 หรือเสียชีวิตจากทุกสาเหตุไปจนถึงวันที่ 28 ได้ดำเนินการวิเคราะห์ชุดข้อมูล modified intent-to-treat (mITT) ของประชากร [ผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ทั้งหมดที่ได้รับการรักษาโดยเริ่มมีอาการมาไม่เกิน 3 วัน ซึ่งไม่ได้รับและไม่คาดว่าจะได้รับการรักษาด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดี (mAb) สำหรับรักษาโรคโควิด-19] ที่จุดเริ่มต้นการศึกษา ชุดข้อมูล mITT1 ของประชากร (ผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ทั้งหมดที่ได้รับการรักษาโดยเริ่มมีอาการมาไม่เกิน 5 วัน ซึ่งไม่ได้รับและไม่คาดว่าจะได้รับการรักษาด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดีสำหรับรักษาโรคโควิด-19) ที่จุดเริ่มต้นการศึกษา และชุดข้อมูล mITT2 ของประชากร (ผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ทั้งหมดที่ได้รับการรักษาโดยเริ่มมีอาการมาไม่เกิน 5 วัน)

ผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ทั้งสิ้น 2,246 รายถูกสุ่มให้รับแพ็กซ์โลวิดหรือยาหลอกอย่างใดอย่างหนึ่ง ที่จุดเริ่มต้นการศึกษา อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 46 ปี โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 13 มีอายุ 65 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 3 เป็นผู้ที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไป) ร้อยละ 51 เป็นเพศชาย ร้อยละ 72 เป็นชนผิวขาว ร้อยละ 5 เป็นชนผิวดำ และร้อยละ 14 เป็นชาวเอเชีย ร้อยละ 45 เป็นฮิสปานิกหรือชาวลาติน ผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 66 มีอาการมาไม่เกิน 3 วันก่อนเริ่มรับยาในการศึกษา ผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 81 มีดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กิโลกรัม/ตารางเมตร (ร้อยละ 37 มีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร) ร้อยละ 12 เป็นโรคเบาหวาน ประชากรในการศึกษาน้อยกว่าร้อยละ 1 มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 47 มีผลการตรวจทางวิทยาเซรุ่มเป็นลบที่จุดเริ่มต้นการศึกษา และร้อยละ 51 มีผลการตรวจทางวิทยาเซรุ่มเป็นบวก ปริมาณเชื้อไวรัสที่จุดเริ่มต้นการศึกษาเฉลี่ย (SD) เท่ากับ 4.63 log₁₀ สำเนา/มิลลิลิตร (2.87) ผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 26 มีปริมาณเชื้อไวรัสที่จุดเริ่มต้นการศึกษามากกว่า 10⁷ (สำเนา/มิลลิลิตร) ผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 6.2 ได้รับการรักษาหรือคาดว่าจะได้รับการรักษาด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดีสำหรับรักษาโรคโควิด-19 ณ เวลาที่มีการสุ่ม และถูกตัดออกจากการวิเคราะห์ชุดข้อมูล mITT และ mITT1 สายพันธุ์หลักของเชื้อ SARS-CoV-2 ในกลุ่มการรักษาทั้งสองกลุ่มคือ เดลตา (Delta) (ร้อยละ 98) โดยส่วนใหญ่แล้วเป็น clade 21J (พิจารณาจากการวิเคราะห์ระหว่างการศึกษานี้)

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรและลักษณะของโรคที่จุดเริ่มต้นการศึกษานี้ถูกปรับให้สมดุลกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับแพ็กซ์โลวิดและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

การกำหนดประสิทธิผลหลักได้พิจารณาจากการวิเคราะห์ระหว่างการศึกษานี้ที่ได้วางแผนไว้ในผู้เข้าร่วมการศึกษา 774 รายในประชากรกลุ่ม mITT ความเสี่ยงที่ลดลงโดยประมาณอยู่ที่ร้อยละ -6.3 โดยช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% ที่ยังไม่มีการปรับ (unadjusted) อยู่ที่ (ร้อยละ -9.0, ร้อยละ -3.6) และช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% ที่มีการปรับแบบ multiplicity อยู่ที่ (ร้อยละ -10.61, ร้อยละ -2.02) ค่า p-value แบบ 2-sided เท่ากับ <0.0001 โดยมีระดับนัยสำคัญแบบ 2-sided อยู่ที่ 0.002

ตารางที่ 4 แสดงผลของจุดยุติหลักในการวิเคราะห์ประชากรกลุ่ม mITT1 ของชุดข้อมูลฉบับสมบูรณ์ ณ จุดสิ้นสุดการศึกษาขั้นสุดท้าย

ตารางที่ 4: ผลทางประสิทธิผลในผู้ใหญ่ซึ่งได้รับยารักษาโรคโควิด-19 ภายใน 5 วันหลังจากที่เริ่มแสดงอาการที่ไม่ได้เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล โดยเป็นผู้ที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดีสำหรับรักษาโรคโควิด-19 ที่จุดเริ่มต้นการศึกษา (ชุดการวิเคราะห์ mITT1)

	แพ็กซ์โลวิด (จำนวน=1,039)	ยาหลอก (จำนวน=1,046)
การเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19 หรือการเสียชีวิตจากสาเหตุใด ๆ ไปจนถึงวันที่ 28		
จำนวน (%)	8 (0.8%)	66 (6.3%)
การลดลงเมื่อเทียบกับยาหลอก ^a [95% CI], %	-5.62 (-7.21, -4.03)	
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุไปจนถึงวันที่ 28, %	0	12 (1.1%)

คำย่อ: CI=ช่วงความเชื่อมั่น

a. ได้ทำการคำนวณสัดส่วนผู้ร่วมการศึกษาสะสมที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิตที่ได้ประมาณการภายในวันที่ 28 สำหรับแต่ละกลุ่มการรักษาโดยใช้วิธีการ Kaplan-Meier ซึ่งผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีสถานะของการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลและเสียชีวิตไปจนถึงวันที่ 28 ถูกตัดออกไป ณ เวลาที่ยุติการศึกษา

ความเสี่ยงที่ลดลงโดยประมาณอยู่ที่ร้อยละ -5.8 โดยมีช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (ร้อยละ -7.8, ร้อยละ -3.8) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาภายใน 3 วันหลังจากที่เริ่มแสดงอาการ และร้อยละ -5.2 โดยมีช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (ร้อยละ -7.9, ร้อยละ -2.5) ในกลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยามากกว่า 3 วันนับจากที่เริ่มแสดงอาการในกลุ่มประชากร mITT1

ได้สังเกตเห็นผลที่คล้ายคลึงกันในการวิเคราะห์ประชากร mITT และ mITT2 ขั้นสุดท้าย ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 1,379 รายได้ถูกรวมเข้าไปในการวิเคราะห์ประชากร mITT อัตราการเกิดเหตุการณ์อยู่ที่ 5/697 (ร้อยละ 0.72) ในกลุ่มที่รับแพ็กซ์โลวิดและ 44/682 (ร้อยละ 6.45) ในกลุ่มที่รับยาหลอก

ตารางที่ 5: การดำเนินของโรคโควิด -19 (เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิต) จนถึงวันที่ 28 ในผู้ใหญ่ที่แสดงอาการซึ่งมีความเสี่ยงสูงซึ่งจะลุกลามไปเป็นโรคที่มีอาการรุนแรง ชุดข้อมูลการวิเคราะห์ mITT1

	แพ็คเกจโลวิต 300 มก./100 มก.	ยาหลอก
จำนวนผู้ป่วย	จำนวน=1,039	จำนวน=1,046
ผลการตรวจวิทยาเซรัมเป็นลบ	จำนวน=487	จำนวน=505
ผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิต ^a (%)	7 (1.4%)	58 (11.5%)
สัดส่วนที่ได้ประมาณการไว้จนถึง 28 วัน [95% CI], %	1.47 (0.70, 3.05)	11.71 (9.18, 14.89)
การลดลงเมื่อเทียบกับยาหลอก [95% CI]	-10.25 (-13.28, -7.21)	
ค่า p-value	p<0.0001	
ผลการตรวจวิทยาเซรัมเป็นบวก	จำนวน=540	จำนวน=528
ผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิต ^a (%)	1 (0.2%)	8 (1.5%)
สัดส่วนที่ได้ประมาณการไว้จนถึง 28 วัน [95% CI], %	0.19 (0.03, 1.31)	1.52 (0.76, 3.02)
การลดลงเมื่อเทียบกับยาหลอก [95% CI]	-1.34 (-2.45, -0.23)	
ค่า p-value	p=0.0180	

คำย่อ: CI=ช่วงความเชื่อมั่น; mITT=modified intent-to-treat ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายที่ได้ถูกสุ่มให้รับการดูแลรักษาของการศึกษา ซึ่งได้รับยาในการศึกษาอย่างน้อย 1 ครั้ง โดยเป็นผู้ที่ไม่ได้รับและไม่คาดว่าจะได้รับการรักษาโรคโควิด-19 ด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่จุดเริ่มต้นการศึกษา และได้รับการรักษาภายใน 5 วันหลังจากที่เริ่มแสดงอาการของโรคโควิด-19

จะกำหนดให้ผลการตรวจทางวิทยาเซรัมเป็นบวกหากผลการตรวจวิเคราะห์ภูมิคุ้มกันทางวิทยาเซรัมที่จำเพาะต่อการจับแอนติบอดีกับโปรตีน S หรือ N ของเชื้อไวรัสเป็นบวก

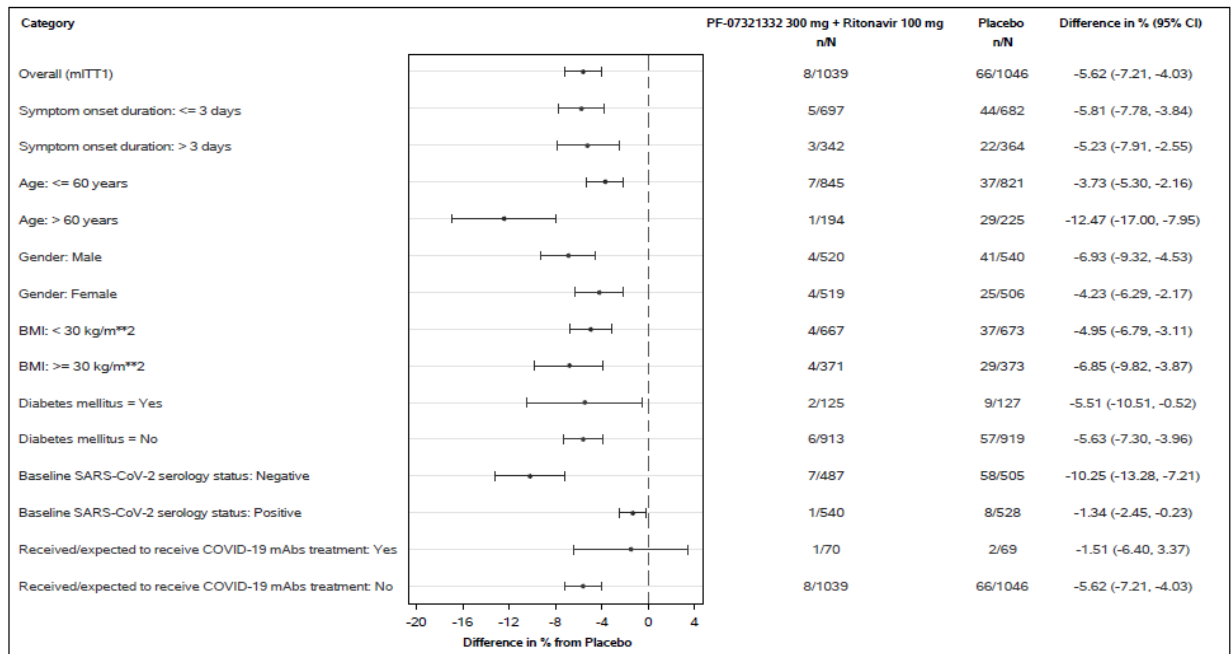
ได้แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของสัดส่วนในกลุ่มการรักษาทั้ง 2 กลุ่มและช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% ซึ่งได้พิจารณาจากการประมาณด้วยการแจกแจงแบบปกติ (normal approximation) ของข้อมูล

a. การเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องมาจากโรคโควิด-19 หรือการเสียชีวิตจากสาเหตุใดก็ตาม

ผลการศึกษาในแง่ประสิทธิผลสำหรับกลุ่ม mITT1 มีความคล้ายคลึงกันในทุกกลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษารวมถึงอายุ (อายุ 65 ปีขึ้นไป) และดัชนีมวลกาย (ดัชนีมวลกายมากกว่า 25 และดัชนีมวลกายมากกว่า 30) และโรคเบาหวาน

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยนี้ โดยวัตถุประสงค์เพื่อการสำรวจ (exploratory)

รูปที่ 1: ผู้ใหญ่ซึ่งได้รับยารักษาโรคโควิด-19 ภายใน 5 วันหลังจากที่เริ่มแสดงอาการที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคโควิด-19 หรือเสียชีวิตจากสาเหตุใดก็ตามไปจนถึงวันที่ 28 (โครงการวิจัย C4671005)



5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ได้ดำเนินการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ nirmatrelvir/ritonavir ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีสุขภาพดี

ได้มีการให้ยา ritonavir ร่วมกับ nirmatrelvir โดยใช้เป็นตัวเพิ่มเภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งส่งผลให้ความเข้มข้นของ nirmatrelvir ที่ร่างกายสูงขึ้น ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีสุขภาพดีขณะท้องว่าง (fasted state) ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย ($t_{1/2}$) ของการให้ยา nirmatrelvir เพียงอย่างเดียว ครั้งเดียว ที่ขนาดยา 150 มิลลิกรัมอยู่ที่ 2 ชั่วโมงโดยประมาณ เมื่อเทียบกับ 7 ชั่วโมงหลังการให้ยา nirmatrelvir/ritonavir ครั้งเดียว ที่ขนาดยา 250 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม จึงสนับสนุนสูตรการให้ยารวันละสองครั้ง

เมื่อให้ยา nirmatrelvir/ritonavir ครั้งเดียว ที่ขนาดยา 250 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม แก่ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีสุขภาพดีในขณะท้องว่าง (fasted state) ค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (CV%) ของความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นในพลาสมากับเวลาจาก 0 ถึงเวลาที่วัดครั้งสุดท้าย (AUC_{last}) อยู่ที่ 2.88 ug/มิลลิลิตร (ร้อยละ 25) และ 27.6 ug*ชั่วโมง/มิลลิลิตร (ร้อยละ 13) ตามลำดับ เมื่อให้ยา nirmatrelvir/ritonavir ซ้ำที่ขนาดยา 75 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม 250 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม และ 500 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง การเพิ่มสูงขึ้นของการสัมผัสยาที่ระดับยาตามที่ปรากฏว่าน้อยกว่าสัดส่วนของขนาดยา การให้ยาหลายครั้งในระยะเวลา 10 วันได้ทำให้บรรลุระดับยาตามที่ในวันที่ 2 โดยมีระดับยาสะสม 2 เท่าโดยประมาณ ระดับการสัมผัสยาที่ร่างกายในวันที่ 5 ใกล้เคียงกับวันที่ 10 ในทุกขนาดยา

การดูดซึม

หลังการให้ยา nirmatrelvir/ritonavir ที่ขนาดยา 300 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม โดยการรับประทานครั้งเดียว ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตของ nirmatrelvir (CV%) C_{max} และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นและเวลาในพลาสมา ตั้งแต่เวลา 0 ถึงอนันต์ (AUC_{inf}) ที่ระดับยาคงที่เท่ากับ 2.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (33) และ 23.01 $\mu\text{g}^*\text{ชั่วโมง}/\text{mL}$ (23) ตามลำดับ ค่ามัธยฐาน (ช่วง) ของเวลาจนถึง C_{max} (T_{max}) อยู่ที่ 3 ชั่วโมง (1.02-6.00) ค่าเฉลี่ยเลขคณิต (+SD) ของค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาทั้งหมดเท่ากับ 6.1 (1.8) ชั่วโมง

หลังการให้ยา nirmatrelvir/ritonavir ที่ขนาดยา 300 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม โดยการรับประทานครั้งเดียว ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตของ ritonavir (CV%) C_{max} และ AUC_{inf} เท่ากับ 0.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (46) และ 3.60 $\mu\text{g}^*\text{ชั่วโมง}/\text{mL}$ (47), ตามลำดับ ค่ามัธยฐาน (ช่วง) ของเวลาจนถึง C_{max} (T_{max}) อยู่ที่ 3.98 ชั่วโมง (1.48-4.20) ค่าเฉลี่ยเลขคณิต (+SD) ของค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาทั้งหมดเท่ากับ 6.1 (2.2) ชั่วโมง

ผลของอาหารต่อการดูดซึมทางปาก

การให้ยาพร้อมกับอาหารที่มีไขมันสูงได้เพิ่มการสัมผัสยา nirmatrelvir เล็กน้อย (ค่า C_{max} เฉลี่ยเพิ่มขึ้นร้อยละ 15 และค่าเฉลี่ย AUC_{last} เพิ่มขึ้นร้อยละ 1.6 โดยประมาณ) เมื่อเทียบกับสถานะอดอาหารหลังการให้ยา nirmatrelvir สูตรที่เป็นยาแขวนตะกอน โดยให้ร่วมกับยา ritonavir ชนิดเม็ด

การกระจาย

การจับกับโปรตีนของ nirmatrelvir ในพลาสมาของมนุษย์อยู่ที่ร้อยละ 69 โดยประมาณ

การจับกับโปรตีนของ ritonavir ในพลาสมาของมนุษย์อยู่ที่ร้อยละ 98-99 โดยประมาณ

การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพ

การศึกษาในหลอดทดลองซึ่งประเมิน nirmatrelvir โดยไม่มี ritonavir ร่วมด้วยบ่งชี้ว่า nirmatrelvir ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP3A4 เป็นหลัก nirmatrelvir ไม่ยับยั้ง CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 หรือ CYP1A2 แบบผันกลับได้ในหลอดทดลอง ณ ความเข้มข้นซึ่งมีความสำคัญทางคลินิก ผลการศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า nirmatrelvir อาจเป็นสารชักนำของ CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 และ CYP2C9 ยังไม่ทราบความเกี่ยวข้องในทางคลินิก จากข้อมูลในหลอดทดลอง nirmatrelvir มีความเป็นไปได้ต่ำในการยับยั้ง BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 และ OCT2 มีความเป็นไปได้ที่ nirmatrelvir จะยับยั้ง MDR1, MATE1, OCT1 และ OATP1B1 ในระดับความเข้มข้นที่มีความเกี่ยวข้องในทางคลินิก การให้ nirmatrelvir ร่วมกับ ritonavir ยับยั้งเมตาบอลิซึมของ nirmatrelvir สารที่เกี่ยวข้องกับยาเพียงชนิดเดียวที่พบในพลาสมาคือ nirmatrelvir ในรูปแบบเปลี่ยนแปลง พบสารเมตาบอลิซึมจากปฏิกิริยาออกซิเดชันในอุจจาระและปัสสาวะเล็กน้อย

การศึกษาในหลอดทดลองที่ใช้ไมโครโซมจากตับของมนุษย์ได้แสดงให้เห็นว่า cytochrome P450 3A (CYP3A) คือ isoform หลักที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของ ritonavir แม้ว่า CYP2D6 จะมีบทบาทในการก่อตัวของเมตาบอลิซึม M-2 ซึ่งเกิดจากการออกซิเดชันก็ตาม

Ritonavir ขนาดยาต่ำ ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม protease inhibitors ชนิดอื่น ๆ (และผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ที่ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP3A4) อย่างชัดเจน และยาในกลุ่ม protease inhibitors ชนิดอื่น ๆ อาจส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ ritonavir

Ritonavir มีความสามารถในการจับสูงกับ cytochrome P450 (CYP) หลาย isoform และอาจยับยั้งปฏิกิริยาออกซิเดชันตามการจัดลำดับต่อไปนี้: CYP3A4 > CYP2D6 นอกจากนี้ ritonavir ยังมีความสามารถในการจับสูงต่อ P-glycoprotein (P-gp) และอาจยับยั้งตัวขนส่งยานี้ ritonavir อาจชักนำปฏิกิริยาโคโรนาเดชันและออกซิเดชันโดย CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 และ CYP2C19 ดังนั้นวิธีเหล่านี้จึงทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของผลิตภัณฑ์ยาบางชนิดเพิ่มขึ้นและอาจส่งผลให้การสัมผัสยาทั่วร่างกายต่อผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวลดลงซึ่งอาจทำให้ผลการรักษาลดลงหรือสั้นลง

การกำจัดยา

เส้นทางหลักในการกำจัด nirmatrelvir เมื่อให้ร่วมกับ ritonavir คือการขับถ่ายยาในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงออกทางไต โดยพบ-nirmatrelvir ที่ให้ในขนาด 300 มิลลิกรัมในปัสสาวะและอุจจาระร้อยละ 49.6 และร้อยละ 35.3 ตามลำดับ nirmatrelvir คือสารที่เกี่ยวข้องกับยาที่พบเป็นหลัก โดยมีสารเมตาบอลิซึมปริมาณเล็กน้อยที่เกิดจากปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสในสิ่งขับถ่าย สารที่เกี่ยวข้องกับยาเพียงชนิดเดียวที่พบในพลาสมาในปริมาณที่ตรวจวัดได้ คือ nirmatrelvir ในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง

การศึกษาในมนุษย์ที่ให้ยา ritonavir ที่ติดฉลากรังสีได้แสดงให้เห็นว่าการกำจัดยา ritonavir ส่วนใหญ่นั้นผ่านระบบตับและทางเดินน้ำดีเป็นหลัก โดยได้ตรวจพบยาที่มีการติดฉลากรังสีร้อยละ 86 โดยประมาณจากอุจจาระ ซึ่งบางส่วนนั้นได้ถูกคาดการณ์ไว้ว่าจะเป็น ritonavir ที่ไม่ถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกาย

กลุ่มประชากรพิเศษ

ยังไม่ได้ทำการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของ nirmatrelvir/ritonavir ตามอายุและเพศ

กลุ่มชาติพันธุ์หรือเชื้อชาติ

การสัมผัสยาทั่วร่างกายในผู้เข้าร่วมการศึกษาชาวญี่ปุ่นนั้นพบว่าต่ำกว่าการสัมผัสยาทั่วร่างกายของผู้เข้าร่วมการศึกษาชาวตะวันตก แต่ไม่แตกต่างอย่างมีความหมายทางคลินิก

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดีและไม่มีภาวะไตบกพร่อง ค่า C_{max} และ AUC ของ nirmatrelvir สูงกว่าร้อยละ 30 และร้อยละ 24 ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องเล็กน้อย และสูงกว่าร้อยละ 38 และร้อยละ 87 ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องปานกลาง และสูงกว่าร้อยละ 48 และร้อยละ 204 ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องรุนแรงตามลำดับ

ตารางที่ 6: ผลกระทบของภาวะไตบกพร่องที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ nirmatrelvir/ritonavir

	การทำงานของไตปกติ (จำนวน=8)	ภาวะไตบกพร่อง เล็กน้อย (จำนวน=8)	ภาวะไตบกพร่อง ปานกลาง (จำนวน=8)	ภาวะไตบกพร่อง รุนแรง (จำนวน=8)
C _{max} (มคก./มล.)	1.60 (31)	2.08 (29)	2.21 (17)	2.37 (38)
AUC _{inf} (มคก.*ชม./มล.)	14.46 (20)	17.91 (30)	27.11 (27)	44.04 (33)
T _{max} (ชม.)	2.0 (1.0 - 4.0)	2.0 (1.0 - 3.0)	2.50 (1.0 - 6.0)	3.0 (1.0 - 6.1)
T _{1/2} (ชม.)	7.73 ± 1.82	6.60 ± 1.53	9.95 ± 3.42	13.37 ± 3.32

ได้แสดงค่าไว้ในรูปของค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (geometric % CV) ยกเว้นค่ามัธยฐาน (ช่วง) สำหรับ T_{max} และค่าเฉลี่ยเลขคณิต ± SD สำหรับ t_{1/2}

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดีซึ่งไม่มีภาวะไตบกพร่อง ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญสำหรับเภสัชจลนศาสตร์ของ nirmatrelvir ในอาสาสมัครที่มีภาวะไตบกพร่องปานกลาง

ตารางที่ 7: ผลกระทบของภาวะไตบกพร่องที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ nirmatrelvir/ritonavir

	การทำงานของไตปกติ (จำนวน=8)	ภาวะไตบกพร่องปานกลาง (จำนวน=8)
C _{max} (มคก./มล.)	1.89 (20)	1.92 (48)
AUC _{inf} (มคก.*ชม./มล.)	15.24 (36)	15.06 (43)
T _{max} (ชม.)	2.0 (0.6 - 2.1)	1.5 (1.0 - 2.0)
T _{1/2} (ชม.)	7.21 ± 2.10	5.45 ± 1.57

ได้แสดงค่าไว้ในรูปของค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (geometric % CV) ยกเว้นค่ามัธยฐาน (ช่วง) สำหรับ T_{max} และค่าเฉลี่ยเลขคณิต ± SD สำหรับ t_{1/2}

ยังไม่ได้ทำการศึกษาการใช้ nirmatrelvir/ritonavir ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องรุนแรง

การศึกษาอันตรกิริยาที่ดำเนินการด้วย nirmatrelvir/ritonavir

CYP3A4 มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมตาบอลิซึมด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชันของ nirmatrelvir เมื่อทดสอบ nirmatrelvir เพียงอย่างเดียวในไมโครโซมจากตับของมนุษย์ ritonavir คือ สารยับยั้ง CYP3A ซึ่งช่วยเพิ่มความเข้มข้นของ nirmatrelvir ในพลาสมา รวมถึงยาอื่น ๆ ที่ถูกเมตาบอลิซึมด้วย CYP3A เป็นหลัก แม้จะให้ร่วมกับ ritonavir ในฐานะสารช่วยเพิ่มคุณสมบัติต้านเภสัชจลนศาสตร์แล้ว สารยับยั้งและสารชักนำที่มีฤทธิ์แรงก็ยังสามารถเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ nirmatrelvir ได้

ผลของการให้ยาแพ็กซีโลวิดร่วมกับยาอิทราโคนาโซล (itraconazole) (สารยับยั้ง CYP3A) และ carbamazepine (สารชักนำ CYP3A) ที่มีต่อค่า AUC และ C_{max} ของ nirmatrelvir นั้นได้สรุปไว้ในตารางที่ 8 (ผลของยาอื่น ๆ ที่มีต่อ nirmatrelvir)

ตารางที่ 8: อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ: พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับ nirmatrelvir ในกรณีที่มีการให้ยาร่วมกัน

ยาที่ให้ร่วมกัน	ขนาดยา (ตารางการให้ยา)		จำนวน	อัตราส่วน (ให้ร่วมกับยาอื่น/ให้เป็นยาเพียงชนิดเดียว) ของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับ nirmatrelvir (90% CI); ไม่มีผล=1.00	
	ยาที่ให้ร่วมกัน	nirmatrelvir/ ritonavir		C _{max}	AUC ^a
carbamazepine ^{b*}	300 มก. วันละสองครั้ง (16 โดส)	300 มก./100 มก. วันละสองครั้ง (5 โดส)	9	56.82 (47.04, 68.62)	44.50 (33.77, 58.65)
itraconazole	200 มก. วันละครั้ง (8 โดส)	300 มก./100 มก. วันละสองครั้ง (5 โดส)	11	118.57 (112.50, 124.97)	138.82 (129.25, 149.11)

คำย่อ: AUC=พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นในพลาสมากับเวลา; CI=ช่วงความเชื่อมั่น; C_{max}=ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา

- สำหรับ carbamazepine AUC=AUC_{inf}, สำหรับ itraconazole, AUC=AUC_{tau}
- Carbamazepine ถูกไทเทรตสูงถึง 300 มิลลิกรัม วันละสองครั้งในวันที่ 8 ไปจนถึงวันที่ 15 (ตัวอย่างเช่น 100 มิลลิกรัม วันละสองครั้งในวันที่ 1 ไปจนถึงวันที่ 3 และ 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้งในวันที่ 4 ไปจนถึงวันที่ 7)

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

ความเป็นพิษ

ไม่พบผลที่ไม่พึงประสงค์จากการศึกษาความเป็นพิษจากการให้ยา nirmatrelvir ซ้ำ ๆ ในหนูขาวและลิงในช่วงระยะเวลาไม่เกิน 1 เดือน

การศึกษาความเป็นพิษจากการให้ยา ritonavir ซ้ำ ๆ ในสัตว์ได้บ่งชี้ว่าอวัยวะเป้าหมายหลัก ๆ นั้นคือ ตับ เรตินา ต่อมไทรอยด์ และไต การเปลี่ยนแปลงในระดับมีส่วนเกี่ยวข้องกับเซลล์ตับ ทางเดินน้ำดีและเซลล์กลีนา และเกิดร่วมกับการเพิ่มสูงขึ้นของเอนไซม์ตับ ได้สังเกตพบการเจริญเกินของ retinal pigment epithelium และการเสื่อมของเรตินาในการศึกษาในสัตว์ฟันแทะทุกโครงการที่มีการให้ยา ritonavir แต่ไม่สังเกตเห็นในการศึกษาในสุนัข หลักฐานทางโครงสร้างระดับจุลภาคได้บ่งชี้ว่าการเปลี่ยนแปลงของเรตินาเหล่านี้อาจเกิดเนื่องมาจากภาวะ phospholipidosis อย่างไรก็ตาม การศึกษาทางคลินิกไม่ได้แสดงให้เห็นถึงหลักฐานของการเปลี่ยนแปลงของลูกตาที่เกิดจากยาในมนุษย์ การเปลี่ยนแปลงของไทรอยด์ทุกชนิดสามารถหายกลับเป็นปกติได้เมื่อหยุดยา ritonavir การศึกษาทางคลินิกในมนุษย์ได้แสดงให้เห็นว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางคลินิกในการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์

ได้สังเกตพบการเปลี่ยนแปลงของไต รวมถึง ท่อไตเสื่อม การอักเสบเรื้อรัง และปัสสาวะมีโปรตีนปนในหนูขาว และอาจมีส่วนมาจากโรคเฉพาะสปีชีส์ที่เกิดขึ้นเอง นอกจากนี้ ไม่สังเกตพบความผิดปกติของไตที่มีนัยสำคัญทางคลินิกในการศึกษาทางคลินิก

การก่อกะเร็ง

ยังไม่ได้ทำการประเมินศักยภาพในการก่อกะเร็งของแพ็กซีโลวิด

ยังไม่ได้ทำการประเมินศักยภาพในการก่อกะเร็งของ nirmatrelvir

การศึกษาฤทธิ์ก่อกะเร็งระยะยาวของ ritonavir ในหนูถีบจักรและหนูขาวได้แสดงให้เห็นถึงศักยภาพในการก่อเนื้องอกที่จำเพาะเจาะจงต่อสปีชีส์เหล่านั้น แต่ได้ถือว่ามีไม่มีความเกี่ยวข้องในมนุษย์

การก่อการกลายพันธุ์

ยังไม่ได้ทำการประเมินศักยภาพในการก่อการกลายพันธุ์ของแพ็กซีโลวิด

Nirmatrelvir ไม่ก่อให้เกิดพิษทางพันธุกรรมในการตรวจวิเคราะห์หลายประเภท รวมถึงฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ในแบคทีเรีย ความผิดปกติของโครโมโซมโดยใช้เซลล์ lymphoblastoid TK6 ของมนุษย์ และในการตรวจวิเคราะห์ในรูปร่างกายของไมโครนิวเคลียสของหนูขาว

ได้พบว่า ritonavir ไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ หรือทำให้เกิดการแตกหักของโครโมโซมในการตรวจวิเคราะห์ในหลอดทดลองและในรูปร่างกายหลายประเภท รวมถึงการตรวจวิเคราะห์ Ames bacterial reverse mutation assay โดยใช้ *S. typhimurium* และ *E. coli* การตรวจวิเคราะห์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองของหนูถีบจักร การทดสอบไมโครนิวเคลียสของหนูถีบจักร และการตรวจวิเคราะห์ความผิดปกติของโครโมโซมในลิมโฟไซต์ของมนุษย์

ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์

Nirmatrelvir

ในการศึกษาการเจริญพันธุ์และการพัฒนาของเอ็มบริโอในระยะเริ่มต้น มีการให้ nirmatrelvir ในหนูขาวเพศผู้และเพศเมียทางปากโดยผ่านสายยางที่ขนาดยา 60, 200 หรือ 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน วันละหนึ่งครั้ง โดยเริ่มต้นที่ 14 วันก่อนการผสมพันธุ์ ตลอดช่วงผสมพันธุ์ และให้ต่อเนื่องจนถึงวันที่ 6 ของการตั้งครรรภ์ (GD) ในเพศเมีย และเป็นจำนวนทั้งหมด 32 ครั้งสำหรับเพศผู้ โดยพบว่าไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ ความสามารถในการสืบพันธุ์ หรือการพัฒนาของเอ็มบริโอในระยะเริ่มต้นที่ขนาดยาสูงสุด 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ซึ่งเทียบได้กับ 12 เท่า/4.3 เท่า ของค่า C_{max}/AUC_{24} ในมนุษย์ที่คาดการณ์ไว้เมื่อได้รับ nirmatrelvir/ritonavir ขนาด 300 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง

ได้ทำการประเมินศักยภาพในการก่อกำเนิดต่อเอ็มบริโอ-ตัวอ่อนในท้องของ nirmatrelvir ในการศึกษาที่ให้ข้อสรุปแน่นอนในหนูขาวและกระต่ายที่ขนาดยาสูงถึง 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ไม่มีผลที่เกี่ยวข้องกับ nirmatrelvir ในพารามิเตอร์ใด ๆ ในการศึกษาพัฒนาการของเอ็มบริโอ-ตัวอ่อนในท้อง (embryo-foetal development [EFD]) ในหนูขาว ที่ขนาดยาสูงถึง 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ขอบเขตของการสัมผัสยาอยู่ที่ 16 เท่า/7.8 เท่า เมื่อพิจารณาจากค่า C_{max}/AUC_{24} รวมในช่วงการสัมผัสยา nirmatrelvir/ritonavir ในมนุษย์ที่ได้คาดการณ์ไว้ที่ขนาดยา 300 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) ในการศึกษา EFD ในกระต่าย ไม่มีผลที่เกี่ยวข้องกับ nirmatrelvir ต่อสัณฐานวิทยาของตัวอ่อนในท้องหรือการอยู่รอดของเอ็มบริโอ-ตัวอ่อนในท้องในขนาดยาสูงถึงขนาดยาสูงสุดที่ 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ขอบเขตการสัมผัสยาที่ 24 เท่า/10 เท่า เมื่อพิจารณาจากค่า C_{max}/AUC_{24} รวม) อย่างไรก็ตาม ได้สังเกตพบผลไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ nirmatrelvir ของการมีน้ำหนักของตัวอ่อนในท้องลดลง (0.91 เท่าในกลุ่มควบคุม) ที่ขนาดยา 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วันในสถานะที่มีผลที่มีความรุนแรงในระดับต่ำซึ่งไม่ถือว่าเป็นผลที่ไม่พึงประสงค์ต่อการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวของแม่และการบริโภคอาหารที่ขนาดยานี้ การเจริญเติบโตล่าช้าจะสามารถกลับสู่ภาวะปกติได้หลังจากที่หยุดการสัมผัสยาในมนุษย์ และไม่พบที่ขนาดยาในระดับปานกลาง (10 เท่า/2.8 เท่าของค่า C_{max}/AUC_{24} ในการสัมผัสยาทางคลินิกที่ได้คาดการณ์ไว้) ไม่พบการแสดงออกถึงความผิดปกติของพัฒนาการที่รุนแรงเนื่องจาก nirmatrelvir (ความผิดปกติของโครงสร้างร่างกายและการตายของเอ็มบริโอ-ตัวอ่อนในท้อง) ที่ขนาดยาสูงสุดที่ได้ทดสอบ นั่นคือ 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

Ritonavir

Ritonavir ไม่ทำให้เกิดผลต่อการเจริญพันธุ์ในหนูขาว

ได้มีการให้ ritonavir ทางปากในหนูขาวที่ตั้งครรภ์ (ที่ 0, 15, 35 และ 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) และกระต่าย (ที่ 0, 25, 50 และ 110 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ในระหว่างกระบวนการสร้างอวัยวะ (วันที่ 6 ของการตั้งครรภ์ (GD) จนถึงวันที่ 17 และวันที่ 6 จนถึงวันที่ 19 ตามลำดับ) ไม่พบหลักฐานการเกิดความผิดปกติต่อพัฒนาการของตัวอ่อนจาก ritonavir ในหนูขาวและกระต่าย ได้สังเกตพบการเกิดอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นของการสูญเสียของตัวอ่อนในท้องในช่วงเริ่มแรก การสร้างกระดูกล่าช้า และการเปลี่ยนแปลงทางพัฒนาการต่าง ๆ เช่นเดียวกับน้ำหนักตัวของตัวอ่อนลดลงในหนูขาวในสถานะที่มีความเป็นพิษในตัวเอง นอกจากนี้ ยังพบการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของอุบัติการณ์การเกิดภาวะไม่มีลูกอัณฑะในถุงอัณฑะ (cryptorchidism) ในหนูขาว (ที่ขนาดยาซึ่งเป็นพิษต่อแม่หนู) ขณะที่ในกระต่ายนั้น ได้สังเกตพบการสูญเสียของตัวอ่อนในท้อง จำนวนของลูกสัตว์ในครอกลดลง และน้ำหนักตัวของตัวอ่อนในท้องลดลงในสถานะที่มีความเป็นพิษในตัวเอง ในการศึกษาพัฒนาการก่อนและหลังคลอดในหนูขาว การให้ ritonavir ที่ 0, 15, 35 และ 60 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ตั้งแต่วันที่ 6 ของการตั้งครรภ์จนถึงหลังวันที่ 20 ของการตั้งครรภ์ไม่ส่งผลให้เกิดความเป็นพิษทางพัฒนาการ

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

Nirmatrelvir

ยาเม็ดแกน:

Microcrystalline cellulose

Lactose monohydrate

Croscarmellose sodium

Colloidal silicon dioxide

Sodium stearyl fumarate

ฟิล์มเคลือบ:

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol (E1521)

Iron oxide red (E172)

Ritonavir

ยาเม็ดแกน:

Copovidone

Sorbitan laurate

Silica, colloidal anhydrous (E551)

Calcium hydrogen phosphate, anhydrous

Sodium stearyl fumarate

ฟิล์มเคลือบ:

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol (E1521)

Hydroxypropyl cellulose (E463)

Talc (E553b)

Silica, colloidal anhydrous (E551)

Polysorbate 80 (E433)

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่เกี่ยวข้อง

6.3 อายุของยา

2 ปี

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส
ห้ามแช่เย็นหรือแช่แข็ง

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

แพ็คเกจโพลีเอทิลีนในกล่องที่มียา 30 เม็ดในแผงบลิสเตอร์ OPA/Al/PVC ที่มียาสำหรับรับประทานแต่ละวัน
จำนวน 5 แผง

แผงบลิสเตอร์ที่มียาสำหรับรับประทานแต่ละวันแต่ละแผงมียา nirmatrelvir บรรจุอยู่ 4 เม็ดและมียา ritonavir
บรรจุอยู่ 2 เม็ด

6.6 ข้อควรระวังพิเศษในการทิ้ง

ไม่มีข้อกำหนดพิเศษ

ควรทิ้งผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่ได้ใช้หรือของเสียใด ๆ ตามข้อกำหนดของท้องถิ่น

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

2C 1/65 (NC)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

28 มกราคม 2565

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

3 สิงหาคม 2566

LPD Revision No.: 1.6

LPD Date: August 03, 2023

Country: Thailand



Paxlovid™

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Paxlovid 150 mg/100 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pink nirmatrelvir film-coated tablet contains 150 mg of nirmatrelvir.
Each white to off white ritonavir film-coated tablet contains 100 mg of ritonavir.

Excipients with known effect

Each nirmatrelvir 150 mg film-coated tablet contains 176 mg of lactose.
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Nirmatrelvir

Film-coated tablet (tablet).

Pink, oval, with a dimension of approximately 17.6 mm in length and 8.6 mm in width debossed with 'PFE' on one side and '3CL' on the other side.

Ritonavir

Film-coated tablet (tablet).

White to off white, capsule shaped tablets, with a dimension of approximately 17.1 mm in length and 9.1 mm in width, debossed with 'H' on one side and 'R9' on other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Paxlovid is indicated for the treatment of COVID-19 in patients with 18 years of age and older who do not require supplemental oxygen and who are at high risk for progression to severe COVID-19 (see section 4.2 and 5.1 for posology and method of administration and patient selection).

4.2 Posology and method of administration

Paxlovid is nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets.

Nirmatrelvir must be coadministered with ritonavir. Failure to correctly coadminister Nirmatrelvir with ritonavir will result in plasma concentrations of nirmatrelvir that will be insufficient to achieve the desired therapeutic effect.

Posology

The recommended dosage is 300 mg nirmatrelvir (two 150 mg tablets) with 100 mg ritonavir (one 100 mg tablet) all taken together orally twice daily for 5 days. Paxlovid should be given as soon as possible after positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing and within 5 days of onset of symptoms.

Paxlovid can be taken with or without food. The tablets should be swallowed whole and not chewed, broken or crushed.

Usage limitation

Do not take Paxlovid more than 5 consecutive days because there is no safety and efficacy study support.

Do not use Paxlovid before or after exposure for purpose of COVID-19 prevention.

Do not use Paxlovid in another indication that is not for COVID-19 treatment.

If forget to take medicine

A missed dose should be taken as soon as possible and within 8 hours of the scheduled time, and the normal dosing schedule should be resumed. If more than 8 hours has elapsed, the missed dose should not be taken and the treatment should resume according to the normal dosing schedule.

If a patient requires hospitalization due to severe or critical COVID-19 after starting treatment with Paxlovid, the patient should complete the full 5-day treatment course at the discretion of his/her healthcare provider.

Patient selection

The following medical conditions or other factors may place adult patients 18 years of age and older at high risk for progression to severe COVID-19.

- Older age (e.g., 60 years of age and older)
- Obesity or being overweight (e.g., body mass index [BMI] > 25 kg/m²)
- Current smoker
- Chronic kidney disease
- Diabetes
- Immunosuppressive disease or immunosuppressive treatment
- Cardiovascular disease (including congenital heart disease) or hypertension
- Chronic lung disease (e.g., chronic obstructive pulmonary disease, asthma [moderate to severe], interstitial lung disease, cystic fibrosis and pulmonary hypertension)
- Sickle cell disease
- Neurodevelopmental disorders (e.g., cerebral palsy, Down's syndrome) or other conditions that confer medical complexity (e.g., genetic or metabolic syndromes and severe congenital anomalies)
- Active cancer
- Medical-related technological dependence not related to COVID-19 (e.g., tracheostomy, gastrostomy or positive pressure ventilation)

Other medical conditions or factors (e.g., race or ethnicity) may also place individual patients at high risk for progression to severe COVID-19 and the approved use of Paxlovid is not limited to the medical conditions or factors listed above. Healthcare providers should consider the benefit-risk for an individual patient.

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of Paxlovid in paediatric patients younger than 18 years of age have not yet been established.

Elderly

No dose adjustment is currently recommended for elderly patients.

Renal impairment

No dose adjustment is needed in patients with mild renal impairment. In patients with moderate renal impairment, the dose of Paxlovid should be reduced to nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg (1 tablet of each) twice daily for 5 days. The remaining tablet of nirmatrelvir should be disposed of in accordance with local requirements (see section 6.6).

Paxlovid is not recommended in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 ml/minute) or with renal failure as the appropriate dose has not yet been determined (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dosage adjustment of Paxlovid is needed for patients with either mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment.

No pharmacokinetic or safety data are available regarding the use of nirmatrelvir or ritonavir in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), therefore, Paxlovid is contraindicated in patients with severe hepatic impairment.

Concomitant therapy with ritonavir- or cobicistat-containing regimen

No dose adjustment is needed; the dose of Paxlovid is 300 mg/100 mg twice daily for 5 days. Patients diagnosed with human immunodeficiency virus (HIV) or hepatitis C virus (HCV) infection who are receiving ritonavir- or cobicistat-containing regimen should continue their treatment as indicated.

4.3 Contraindications

Paxlovid is contraindicated in patients:

- with a history of clinically significant hypersensitivity to the active substances (nirmatrelvir/ritonavir) or to any of the excipients listed in section 6.1.
- with severe hepatic impairment.
- with severe renal impairment.

Paxlovid is also contraindicated with medicinal products that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening reactions. Paxlovid is also contraindicated with medicinal products that are potent CYP3A inducers where significantly reduced plasma nirmatrelvir/ritonavir concentrations may be associated with the potential for loss of virologic response and possible resistance.

Table 1: Medicinal products that are contraindicated for concomitant use with nirmatrelvir/ritonavir

Medicinal product class	Medicinal products within class	Clinical comments
Interactions that result in increased concentrations of concomitant medicinal product as Paxlovid inhibits their CYP3A4 metabolic pathway		
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist	alfuzosin	Increased plasma concentrations of alfuzosin may lead to severe hypotension.
Analgesics	pethidine, piroxicam, propoxyphene	Increased plasma concentrations of norpethidine, piroxicam and propoxyphene may result in serious respiratory depression or haematologic abnormalities.
Antianginal	ranolazine	Potentially increased plasma concentrations of ranolazine may result in serious and/or life-threatening reactions.
Anticancer	neratinib	Increased plasma concentrations of neratinib which may increase the potential for serious and/or life-threatening reactions including hepatotoxicity.
	venetoclax	Increased plasma concentrations of venetoclax which may increase the risk of tumour lysis syndrome at the dose initiation and during the dose-titration phase.
Antiarrhythmics	amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine	Potentially increased plasma concentrations of amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone and quinidine may result in arrhythmias or other serious adverse effects.
Antibiotic	fusidic acid	Increased plasma concentrations of fusidic acid and ritonavir.
Anti-gout	colchicine	Increased plasma concentrations of colchicine may result in serious and/or life-threatening reactions in patients with renal and/or hepatic impairment.
Antihistamines	astemizole, terfenadine	Increased plasma concentrations of astemizole and terfenadine may result in serious arrhythmias from these agents.
Antipsychotics/neuroleptics	lurasidone, pimozide, clozapine	Increased plasma concentrations of lurasidone, pimozide and clozapine may result in serious and/or life-threatening reactions.
	quetiapine	Increased plasma concentrations of quetiapine may lead to coma.
Ergot derivatives	dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Increased plasma concentrations of ergot derivatives leading to acute ergot toxicity, including vasospasm and ischaemia.

Table 1: Medicinal products that are contraindicated for concomitant use with nirmatrelvir/ritonavir

Medicinal product class	Medicinal products within class	Clinical comments
GI motility agent	cisapride	Increased plasma concentrations of cisapride, thereby increasing the risk of serious arrhythmias from this agent.
Lipid-modifying agents		
HMG-CoA reductase inhibitors	lovastatin, simvastatin	Increased plasma concentrations of lovastatin and simvastatin resulting in increased risk of myopathy, including rhabdomyolysis.
Microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) inhibitor	lomitapide	Increased plasma concentrations of lomitapide.
PDE5 inhibitors	avanafil, vardenafil	Increased plasma concentrations of avanafil and vardenafil.
	sildenafil (Revatio®) when used for pulmonary arterial hypertension (PAH)	Increased plasma concentrations of sildenafil can potentially result in visual abnormalities, hypotension, prolonged erection and syncope.
Sedative/hypnotics	clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, oral midazolam	Increased plasma concentrations of clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam and oral midazolam can increase risk of extreme sedation and respiratory depression.
Interactions that result in decreased concentrations of nirmatrelvir/ritonavir as the concomitant medicinal products induce Paxlovid's CYP3A4 metabolic pathway		
Anticonvulsants	carbamazepine ^a , phenobarbital, phenytoin	Decreased plasma concentrations of nirmatrelvir/ritonavir may lead to loss of virologic response and possible resistance.
Antimycobacterials	rifampin	Potentially decreased plasma concentrations of nirmatrelvir/ritonavir may lead to loss of virologic response and possible resistance.
Herbal products	St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Potentially decreased plasma concentrations of nirmatrelvir/ritonavir may lead to loss of virologic response and possible resistance.

a. See section 5.2, Interaction studies conducted with nirmatrelvir/ritonavir.

4.4 Special warnings and precautions for use

There is limit of clinical data of Paxlovid. Severe and no reported adverse effects may be occurred more than report.

Risk of serious adverse reactions due to interactions with other medicinal products

Initiation of Paxlovid, a CYP3A inhibitor, in patients receiving medicinal products metabolised by CYP3A or initiation of medicinal products metabolised by CYP3A in patients already receiving Paxlovid, may increase plasma concentrations of medicinal products metabolised by CYP3A.

Initiation of medicinal products that inhibit or induce CYP3A may increase or decrease concentrations of Paxlovid, respectively.

These interactions may lead to:

- Clinically significant adverse reactions, potentially leading to severe, life-threatening or fatal events from greater exposures of concomitant medicinal products.
- Clinically significant adverse reactions from greater exposures of Paxlovid.
- Loss of therapeutic effect of Paxlovid and possible development of viral resistance.

See Table 1 for medicinal products that are contraindicated for concomitant use with nirmatrelvir/ritonavir (see section 4.3) and Table 2 for potentially significant interactions with other medicinal products (see section 4.5). Potential for interactions should be considered with other medicinal products prior to and during Paxlovid therapy; concomitant medicinal products should be reviewed during Paxlovid therapy and the patient should be monitored for the adverse reactions associated with the concomitant medicinal products. The risk of interactions with concomitant medications during the 5-day treatment period for Paxlovid should be weighed against the risk of not receiving Paxlovid.

Hepatotoxicity

Hepatic transaminase elevations, clinical hepatitis and jaundice have occurred in patients receiving ritonavir. Therefore, caution should be exercised when administering Paxlovid to patients with pre-existing liver diseases, liver enzyme abnormalities or hepatitis.

HIV resistance

As nirmatrelvir is coadministered with ritonavir, there may be a risk of HIV-1 developing resistance to HIV protease inhibitors in individuals with uncontrolled or undiagnosed HIV-1 infection.

Excipients

Nirmatrelvir tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Nirmatrelvir and ritonavir tablets each contain less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) is an inhibitor of CYP3A and may increase plasma concentrations of medicinal products that are primarily metabolised by CYP3A. Medicinal products that are extensively metabolised by CYP3A and have high first pass metabolism appear to be the most susceptible to large increases in exposure when coadministered with nirmatrelvir/ritonavir. Thus, coadministration of nirmatrelvir/ritonavir with medicinal products highly dependent on CYP3A for clearance and for which

elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events is contraindicated (see Table 1, section 4.3).

In vitro study results showed nirmatrelvir may be inducer of CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, and CYP2C9. The clinical relevance is unknown. Based on *in vitro* data, nirmatrelvir has a low potential to inhibit BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 and OCT2. There is a potential for nirmatrelvir to inhibit MDR1, MATE1, OCT1 and OATP1B1 at clinically relevant concentrations.

Ritonavir has a high affinity for several cytochrome P450 (CYP) isoforms and may inhibit oxidation with the following ranked order: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir also has a high affinity for P-glycoprotein (P-gp) and may inhibit this transporter. Ritonavir may induce glucuronidation and oxidation by CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 thereby increasing the biotransformation of some medicinal products metabolised by these pathways and may result in decreased systemic exposure to such medicinal products, which could decrease or shorten their therapeutic effect.

Coadministration of other CYP3A4 substrates that may lead to potentially significant interaction should be considered only if the benefits outweigh the risks (see Table 2).

Nirmatrelvir/ritonavir is a CYP3A substrate; therefore, medicinal products that induce CYP3A may decrease plasma concentrations of nirmatrelvir and ritonavir and reduce Paxlovid therapeutic effect.

Medicinal products listed in Table 1 (section 4.3) and Table 2 are a guide and not considered a comprehensive list of all possible medicinal products that may interact with nirmatrelvir/ritonavir. The healthcare provider should consult appropriate references for comprehensive information.

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
α1-adrenoreceptor antagonist	↑alfuzosin	Increased plasma concentrations of alfuzosin may lead to severe hypotension and is therefore contraindicated (see section 4.3).
Amphetamine derivatives	↑methylphenidate, ↑dexamfetamine	Ritonavir dosed as an antiretroviral agent is likely to inhibit CYP2D6 and as a result is expected to increase concentrations of amphetamine and its derivatives. Careful monitoring of adverse effects is recommended when these medicines are coadministered with Paxlovid.
Analgesics	↑buprenorphine (57%, 77%), ↑norbuprenorphine (33%, 108%)	The increases of plasma levels of buprenorphine and its active metabolite did not lead to clinically significant pharmacodynamic changes in a population of opioid tolerant patients. Adjustment to the dose of buprenorphine may therefore not be necessary when the two are dosed together.
	↑pethidine, ↑piroxicam, ↑propoxyphene	Increased plasma concentrations of norpethidine, piroxicam and propoxyphene may result in serious respiratory depression or haematologic abnormalities (see section 4.3).

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	<p>↑fentanyl</p> <p>↓methadone (36%, 38%)</p> <p>↓morphine</p>	<p>Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer inhibits CYP3A4 and as a result is expected to increase the plasma concentrations of fentanyl. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects (including respiratory depression) is recommended when fentanyl is concomitantly administered with ritonavir.</p> <p>Increased methadone dose may be necessary when coadministered with ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer due to induction of glucuronidation. Dose adjustment should be considered based on the patient's clinical response to methadone therapy.</p> <p>Morphine levels may be decreased due to induction of glucuronidation by coadministered ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer.</p>
Antianginal	↑ranolazine	Due to CYP3A inhibition by ritonavir, concentrations of ranolazine are expected to increase. The concomitant administration with ranolazine is contraindicated (see section 4.3).
Antiarrhythmics	<p>↑amiodarone, ↑dronedarone, ↑flecainide, ↑propafenone, ↑quinidine</p> <p>↑digoxin</p>	<p>Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone and quinidine and is therefore contraindicated (see section 4.3).</p> <p>This interaction may be due to modification of P-gp mediated digoxin efflux by ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer.</p>
Antiasthmatic	↓theophylline (43%, 32%)	An increased dose of theophylline may be required when coadministered with ritonavir, due to induction of CYP1A2.
Anticancer agents	<p>↑afatinib</p> <p>↑abemaciclib</p>	<p>Serum concentrations may be increased due to Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) and acute P-gp inhibition by ritonavir. The extent of increase in AUC and C_{max} depends on the timing of ritonavir administration. Caution should be exercised in administering afatinib with Paxlovid (refer to the afatinib SmPC). Monitor for ADRs related to afatinib.</p> <p>Serum concentrations may be increased due to CYP3A4 inhibition by ritonavir.</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
		<p>Coadministration of abemaciclib and Paxlovid should be avoided. If this coadministration is judged unavoidable, refer to the abemaciclib SmPC for dosage adjustment recommendations. Monitor for ADRs related to abemaciclib.</p>
	<p>↑apalutamide</p>	<p>Apalutamide is a moderate to strong CYP3A4 inducer and this may lead to a decreased exposure of nirmatrelvir/ritonavir and potential loss of virologic response. In addition, serum concentrations of apalutamide may be increased when coadministered with ritonavir resulting in the potential for serious adverse events including seizure. Concomitant use of Paxlovid with apalutamide is not recommended.</p>
	<p>↑ceritinib</p>	<p>Serum concentrations of ceritinib may be increased due to CYP3A and P-gp inhibition by ritonavir. Caution should be exercised in administering ceritinib with Paxlovid. Refer to the ceritinib SmPC for dosage adjustment recommendations. Monitor for ADRs related to ceritinib.</p>
	<p>↑dasatinib, ↑nilotinib, ↑vincristine, ↑vinblastine</p>	<p>Serum concentrations may be increased when coadministered with ritonavir resulting in the potential for increased incidence of adverse events.</p>
	<p>↑encorafenib</p>	<p>Serum concentrations of encorafenib may be increased when coadministered with ritonavir which may increase the risk of toxicity, including the risk of serious adverse events such as QT interval prolongation. Coadministration of encorafenib and ritonavir should be avoided. If the benefit is considered to outweigh the risk and ritonavir must be used, patients should be carefully monitored for safety.</p>
	<p>↑fostamatinib</p>	<p>Coadministration of fostamatinib with ritonavir may increase fostamatinib metabolite R406 exposure resulting in dose-related adverse events such as hepatotoxicity, neutropenia, hypertension or diarrhoea. Refer to the fostamatinib</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	<p>↑ibrutinib</p> <p>↑neratinib</p> <p>↑venetoclax</p>	<p>SmPC for dose reduction recommendations if such events occur.</p> <p>Serum concentrations of ibrutinib may be increased due to CYP3A inhibition by ritonavir, resulting in increased risk for toxicity including risk of tumour lysis syndrome. Coadministration of ibrutinib and ritonavir should be avoided. If the benefit is considered to outweigh the risk and ritonavir must be used, reduce the ibrutinib dose to 140 mg and monitor patient closely for toxicity.</p> <p>Serum concentrations may be increased due to CYP3A4 inhibition by ritonavir. Concomitant use of neratinib with Paxlovid is contraindicated due to serious and/or life-threatening potential reactions including hepatotoxicity (see section 4.3).</p> <p>Serum concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by ritonavir, resulting in increased risk of tumour lysis syndrome at the dose initiation and during the ramp-up phase (see section 4.3 and refer to the venetoclax SmPC). For patients who have completed the ramp-up phase and are on a steady daily dose of venetoclax, reduce the venetoclax dose by at least 75% when used with strong CYP3A inhibitors (refer to the venetoclax SmPC for dosing instructions).</p>
Anticoagulants	<p>↑apixaban, ↑dabigatran</p> <p>↑rivaroxaban (153%, 53%)</p> <p>↑vorapaxar</p>	<p>Potentially increased apixaban and dabigatran concentrations which may lead to an increased bleeding risk. Refer to apixaban and dabigatran SmPC for further information.</p> <p>Inhibition of CYP3A and P-gp lead to increased plasma levels and pharmacodynamic effects of rivaroxaban which may lead to an increased bleeding risk. Therefore, the use of ritonavir is not recommended in patients receiving rivaroxaban.</p> <p>Serum concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by ritonavir. The coadministration of vorapaxar with Paxlovid is not recommended (refer to the vorapaxar SmPC).</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	warfarin, ↑↓S-warfarin (9%, 9%), ↓↔R-warfarin (33%)	Induction of CYP1A2 and CYP2C9 lead to decreased levels of R-warfarin while little pharmacokinetic effect is noted on S-warfarin when coadministered with ritonavir. Decreased R-warfarin levels may lead to reduced anticoagulation, therefore it is recommended that anticoagulation parameters are monitored when warfarin is coadministered with ritonavir.
Anticonvulsants	carbamazepine ^a ↓divalproex, ↓lamotrigine, ↓phenytoin	Carbamazepine is strong CYP3A4 inducer, and this may lead to a decreased exposure of nirmatrelvir and ritonavir and potential loss of virologic response. Concomitant use of carbamazepine with Paxlovid is contraindicated (see section 4.3). Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer induces oxidation by CYP2C9 and glucuronidation and as a result is expected to decrease the plasma concentrations of anticonvulsants. Careful monitoring of serum levels or therapeutic effects is recommended when these medicines are coadministered with ritonavir. Phenytoin may decrease serum levels of ritonavir.
Antidepressants	↑amitriptyline, ↑fluoxetine, ↑imipramine, ↑nortriptyline, ↑paroxetine, ↑sertraline ↑desipramine (145%, 22%)	Ritonavir dosed as an antiretroviral agent is likely to inhibit CYP2D6 and as a result is expected to increase concentrations of imipramine, amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine or sertraline. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are concomitantly administered with antiretroviral doses of ritonavir. The AUC and C _{max} of the 2-hydroxy metabolite were decreased 15% and 67%, respectively. Dosage reduction of desipramine is recommended when coadministered with ritonavir.
Anti-gout	↑colchicine	Concentrations of colchicine are expected to increase when coadministered with ritonavir. Life-threatening and fatal drug interactions have been reported in patients treated with colchicine and ritonavir (CYP3A4 and P-gp inhibition). Concomitant use of colchicine with Paxlovid is contraindicated (see section 4.3).

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
Antihistamines	<p>↑fexofenadine</p> <p>↑loratadine</p>	<p>Ritonavir may modify P-gp mediated fexofenadine efflux when dosed as a pharmacokinetic enhancer resulting in increased concentrations of fexofenadine.</p> <p>Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer inhibits CYP3A and as a result is expected to increase the plasma concentrations of loratadine. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when loratadine is coadministered with ritonavir.</p>
Anti-infectives	<p>↑fusidic acid</p> <p>↑rifabutin (4-fold, 2.5-fold) ↑25-<i>O</i>-desacetyl rifabutin metabolite (38-fold, 16-fold)</p> <p>rifampicin</p> <p>↓voriconazole (39%, 24%)</p> <p>↑ketoconazole (3.4-fold, 55%)</p> <p>↑itraconazole^a, ↑erythromycin</p>	<p>Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of both fusidic acid and ritonavir and is therefore contraindicated (see section 4.3).</p> <p>Due to the large increase in rifabutin AUC, reduction of the rifabutin dose to 150 mg 3 times per week may be indicated when coadministered with ritonavir as a pharmacokinetic enhancer.</p> <p>Rifampicin is strong CYP3A4 inducer, and this may lead to a decreased exposure of nirmatrelvir/ritonavir and potential loss of virologic response. Concomitant use of rifampicin with Paxlovid is contraindicated (see section 4.3).</p> <p>Coadministration of voriconazole and ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer should be avoided, unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole.</p> <p>Ritonavir inhibits CYP3A-mediated metabolism of ketoconazole. Due to an increased incidence of gastrointestinal and hepatic adverse reactions, a dose reduction of ketoconazole should be considered when coadministered with ritonavir.</p> <p>Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer inhibits CYP3A4 and as a result is expected to increase the plasma concentrations of itraconazole and erythromycin. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when erythromycin or itraconazole is coadministered with ritonavir.</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	<p>↓atovaquone</p> <p>↑bedaquiline</p> <p>delamanid</p> <p>↑clarithromycin (77%, 31%) ↓14-OH clarithromycin metabolite (100%, 99%)</p>	<p>Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer induces glucuronidation and as a result is expected to decrease the plasma concentrations of atovaquone. Careful monitoring of serum levels or therapeutic effects is recommended when atovaquone is coadministered with ritonavir.</p> <p>No interaction study is available with ritonavir only. Due to the risk of bedaquiline related adverse events, coadministration should be avoided. If the benefit outweighs the risk, coadministration of bedaquiline with ritonavir must be done with caution. More frequent electrocardiogram monitoring and monitoring of transaminases is recommended (see bedaquiline SmPC)</p> <p>No interaction study is available with ritonavir only. In a healthy volunteer drug interaction study of delamanid 100 mg twice daily and lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily for 14 days, the exposure of the delamanid metabolite DM-6705 was 30% increased. Due to the risk of QTc prolongation associated with DM-6705, if coadministration of delamanid with ritonavir is considered necessary, very frequent ECG monitoring throughout the full delamanid treatment period is recommended (see section 4.4 and refer to the delamanid SmPC).</p> <p>Due to the large therapeutic window of clarithromycin no dose reduction should be necessary in patients with normal renal function. Clarithromycin doses greater than 1 g per day should not be coadministered with ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer. For patients with renal impairment, a clarithromycin dose reduction should be considered: for patients with creatinine clearance of 30 to 60 ml/min the dose should be reduced by 50%, for patients with creatinine clearance less than 30 ml/min the dose should be reduced by 75%.</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	sulfamethoxazole/trimethoprim	Dose alteration of sulfamethoxazole/trimethoprim during concomitant ritonavir therapy should not be necessary.
Anti-HIV protease inhibitors	<p>↑amprenavir (64%, 5-fold)</p> <p>↑atazanavir (86%, 11-fold)</p> <p>↑darunavir (14-fold)</p> <p>↑fosamprenavir (2.4-fold, 11-fold) measured as amprenavir)</p>	<p>Ritonavir increases the serum levels of amprenavir as a result of CYP3A4 inhibition. For further information, physicians should refer to the SmPC for amprenavir.</p> <p>Ritonavir increases the serum levels of atazanavir as a result of CYP3A4 inhibition. For further information, physicians should refer to the SmPC for atazanavir.</p> <p>Ritonavir increases the serum levels of darunavir as a result of CYP3A inhibition. Darunavir must be given with ritonavir to ensure its therapeutic effect. For further information, refer to the SmPC for darunavir.</p> <p>Ritonavir increases the serum levels of amprenavir (from fosamprenavir) as a result of CYP3A4 inhibition. Fosamprenavir must be given with ritonavir to ensure its therapeutic effect. For further information, physicians should refer to the SmPC for fosamprenavir.</p>
Anti-HIV	<p>↑efavirenz (21%)</p> <p>↑maraviroc (161%, 28%)</p> <p>↓raltegravir (16%, 1%)</p> <p>↓zidovudine (25%, ND)</p>	<p>A higher frequency of adverse reactions (e.g., dizziness, nausea, paraesthesia) and laboratory abnormalities (elevated liver enzymes) have been observed when efavirenz is coadministered with ritonavir.</p> <p>Ritonavir increases the serum levels of maraviroc as a result of CYP3A inhibition. Maraviroc may be given with ritonavir to increase the maraviroc exposure. For further information, refer to the SmPC for maraviroc.</p> <p>Coadministration of ritonavir and raltegravir results in a minor reduction in raltegravir levels</p> <p>Ritonavir may induce the glucuronidation of zidovudine, resulting in slightly decreased levels of zidovudine. Dose alterations should not be necessary.</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	<p>↑ bictegravir</p> <p>↑ tenofovir</p>	<p>For further information, refer to the respective anti-HIV drugs prescribing information.</p>
Antipsychotics	<p>↑clozapine, ↑pimozide</p> <p>↑haloperidol, ↑risperidone, ↑thioridazine</p> <p>↑lurasidone</p> <p>↑quetiapine</p>	<p>Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of clozapine or pimozide and is therefore contraindicated (see section 4.3).</p> <p>Ritonavir is likely to inhibit CYP2D6 and as a result is expected to increase concentrations of haloperidol, risperidone and thioridazine. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are concomitantly administered with antiretroviral doses of ritonavir.</p> <p>Due to CYP3A inhibition by ritonavir, concentrations of lurasidone are expected to increase. The concomitant administration with lurasidone is contraindicated (see section 4.3).</p> <p>Due to CYP3A inhibition by ritonavir, concentrations of quetiapine are expected to increase. Concomitant administration of Paxlovid and quetiapine is contraindicated as it may increase quetiapine-related toxicity (see section 4.3).</p>
β ₂ -agonist (long acting)	↑salmeterol	<p>Ritonavir inhibits CYP3A4 and as a result a pronounced increase in the plasma concentrations of salmeterol is expected. Therefore, concomitant use is not recommended.</p>
Calcium channel antagonist	↑amlodipine, ↑diltiazem, ↑nifedipine	<p>Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer or as an antiretroviral agent inhibits CYP3A4 and as a result is expected to increase the plasma concentrations of calcium channel antagonists. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are concomitantly administered with ritonavir.</p>
Endothelin Antagonists	<p>↑bosentan</p> <p>↑riociguat</p>	<p>Coadministration of bosentan and ritonavir may increase steady-state bosentan C_{max} and AUC.</p> <p>Serum concentrations may be increased due to CYP3A and P-gp inhibition by ritonavir. The coadministration of riociguat with Paxlovid is not recommended (refer to riociguat SmPC).</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
Ergot Derivatives	↑dihydroergotamine, ↑ergonovine, ↑ergotamine, ↑methylethergonovine	Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of ergot derivatives and is therefore contraindicated (see section 4.3)
HCV Direct Acting Antiviral	↑glecaprevir/pibrentasvir	Serum concentrations may be increased due to P-gp, BCRP and OATP1B inhibition by ritonavir. Concomitant administration of glecaprevir/pibrentasvir and Paxlovid is not recommended due to an increased risk of ALT elevations associated with increased glecaprevir exposure.
HMG Co-A Reductase	↑lovastatin, ↑simvastatin ↑atorvastatin, ↑fluvastatin, ↑pravastatin, ↑rosuvastatin,	<p>HMG-CoA reductase inhibitors which are highly dependent on CYP3A metabolism, such as lovastatin and simvastatin, are expected to have markedly increased plasma concentrations when coadministered with ritonavir dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer. Since increased concentrations of lovastatin and simvastatin may predispose patients to myopathies, including rhabdomyolysis, the combination of these medicinal products with ritonavir is contraindicated (see section 4.3).</p> <p>Atorvastatin is less dependent on CYP3A for metabolism. While rosuvastatin elimination is not dependent on CYP3A, an elevation of rosuvastatin exposure has been reported with ritonavir coadministration. The mechanism of this interaction is not clear, but may be the result of transporter inhibition. When used with ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer or as an antiretroviral agent, the lowest possible doses of atorvastatin or rosuvastatin should be administered. The metabolism of pravastatin and fluvastatin is not dependent on CYP3A, and interactions are not expected with ritonavir. If treatment with an HMG-CoA reductase inhibitor is indicated, pravastatin or fluvastatin is recommended.</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
Hormonal Contraceptive	↓ethinylestradiol (40%, 32%)	Due to reductions in ethinyl estradiol concentrations, barrier or other non-hormonal methods of contraception should be considered with concomitant ritonavir use when dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer. Ritonavir is likely to change the uterine bleeding profile and reduce the effectiveness of estradiol-containing contraceptives.
Immunosuppressants	↑cyclosporine, ↑tacrolimus, ↑everolimus	Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer or as an antiretroviral agent inhibits CYP3A4 and as a result is expected to increase the plasma concentrations of cyclosporine, tacrolimus or everolimus. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are concomitantly administered with ritonavir.
Lipid-modifying agents	↑lomitapide	CYP3A4 inhibitors increase the exposure of lomitapide, with strong inhibitors increasing exposure approximately 27-fold. Due to CYP3A inhibition by ritonavir, concentrations of lomitapide are expected to increase. Concomitant use of Paxlovid with lomitapide is contraindicated (see SmPC for lomitapide) (see section 4.3).

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
Phosphodiesterase (PDE5) Inhibitors	↑avanafil (13-fold, 2.4-fold)	Concomitant use of avanafil with Paxlovid is contraindicated (see section 4.3).
	↑sildenafil (11-fold, 4-fold)	Concomitant use of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction with ritonavir dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer should be with caution and in no instance should sildenafil doses exceed 25 mg in 48 hours. Concomitant use of sildenafil with Paxlovid is contraindicated in pulmonary arterial hypertension patients (see section 4.3).
	↑tadalafil (124%, ↔)	The concomitant use of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction with ritonavir dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer should be with caution at reduced doses of no more than 10 mg tadalafil every 72 hours with increased monitoring for adverse reactions.
	↑vardenafil (49-fold, 13-fold)	Concomitant use of vardenafil with Paxlovid is contraindicated (see section 4.3).
Sedatives/hypnotics	↑clonazepam, ↑diazepam, ↑estazolam, ↑flurazepam	Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of clonazepam, diazepam, estazolam and flurazepam and is therefore contraindicated (see section 4.3).
	↑oral and parenteral midazolam	Midazolam is extensively metabolised by CYP3A4. Coadministration with Paxlovid may cause a large increase in the concentration of midazolam. Plasma concentrations of midazolam are expected to be significantly higher when midazolam is given orally. Therefore, Paxlovid should not be coadministered with orally administered midazolam (see section 4.3), whereas caution should be used with coadministration of Paxlovid and parenteral midazolam. Data from concomitant use of parenteral midazolam with other protease inhibitors suggests a possible 3 – 4 fold increase in midazolam plasma levels. If Paxlovid is coadministered with parenteral midazolam, it should be done in an intensive care unit (ICU) or similar setting which ensures close clinical monitoring and appropriate

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	<p>↑triazolam (> 20-fold, 87%)</p> <p>↓pethidine (62%, 59%), ↑norpethidine metabolite (47%, 87%)</p> <p>↑alprazolam (2.5-fold, ↔)</p> <p>↑buspirone</p>	<p>medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. Dosage adjustment for midazolam should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is administered.</p> <p>Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of triazolam and is therefore contraindicated (see section 4.3)</p> <p>The use of pethidine and ritonavir is contraindicated due to the increased concentrations of the metabolite, norpethidine, which has both analgesic and CNS stimulant activity. Elevated norpethidine concentrations may increase the risk of CNS effects (e.g., seizures) (see section 4.3).</p> <p>Alprazolam metabolism is inhibited following the introduction of ritonavir. Caution is warranted during the first several days when alprazolam is coadministered with ritonavir dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer, before induction of alprazolam metabolism develops.</p> <p>Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer or as an antiretroviral agent inhibits CYP3A and as a result is expected to increase the plasma concentrations of buspirone. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when buspirone concomitantly administered with ritonavir.</p>
Sleeping agent	↑zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem and ritonavir may be coadministered with careful monitoring for excessive sedative effects.
Smoke cessation	↓bupropion (22%, 21%)	Bupropion is primarily metabolised by CYP2B6. Concurrent administration of bupropion with repeated doses of ritonavir is expected to decrease bupropion levels. These effects are thought to represent induction of bupropion metabolism. However, because ritonavir has also been shown to inhibit CYP2B6 <i>in vitro</i> , the recommended dose of bupropion should not be exceeded. In contrast to long-term administration of ritonavir, there was no

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
		significant interaction with bupropion after short-term administration of low doses of ritonavir (200 mg twice daily for 2 days), suggesting reductions in bupropion concentrations may have onset several days after initiation of ritonavir coadministration.
Steroids	<p>Inhaled, injectable or intranasal fluticasone propionate, budesonide, triamcinolone</p> <p>↑dexamethasone</p> <p>↑prednisolone (28%, 9%)</p>	<p>Systemic corticosteroid effects including Cushing's syndrome and adrenal suppression (plasma cortisol levels were noted to be decreased 86%) have been reported in patients receiving ritonavir and inhaled or intranasal fluticasone propionate; similar effects could also occur with other corticosteroids metabolised by CYP3A e.g., budesonide and triamcinolone. Consequently, concomitant administration of ritonavir dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer and these glucocorticoids is not recommended unless the potential benefit of treatment outweighs the risk of systemic corticosteroid effects. A dose reduction of the glucocorticoid should be considered with close monitoring of local and systemic effects or a switch to a glucocorticoid, which is not a substrate for CYP3A4 (e.g., beclomethasone). Moreover, in case of withdrawal of glucocorticoids progressive dose reduction may be required over a longer period.</p> <p>Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer or as an antiretroviral agent inhibits CYP3A and as a result is expected to increase the plasma concentrations of dexamethasone. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when dexamethasone is concomitantly administered with ritonavir.</p> <p>Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when prednisolone is concomitantly administered with ritonavir. The AUC of the metabolite prednisolone increased by 37 and 28% after 4 and 14 days ritonavir, respectively.</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
Thyroid hormone replacement therapy	levothyroxine	Post-marketing cases have been reported indicating a potential interaction between ritonavir containing products and levothyroxine. Thyroid-stimulating hormone (TSH) should be monitored in patients treated with levothyroxine at least the first month after starting and/or ending ritonavir treatment.

Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase, AUC= area under the curve; C_{max}= maximum concentrations.

a. See section 5.2, Interaction studies conducted with nirmatrelvir/ritonavir.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

There are no human data on the use of Paxlovid during pregnancy to inform the drug-associated risk of adverse developmental outcomes, women of childbearing potential should avoid becoming pregnant during treatment with Paxlovid.

Use of ritonavir may reduce the efficacy of combined hormonal contraceptives. Patients using combined hormonal contraceptives should be advised to use an effective alternative contraceptive method or an additional barrier method of contraception during treatment and until after one complete menstrual cycle after stopping Paxlovid (see section 4.5).

Pregnancy

There are no data from the use of Paxlovid in pregnant women. Paxlovid is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception.

There was no nirmatrelvir-related effect on foetal morphology or embryo-foetal viability at any dose tested in rat or rabbit embryo-foetal developmental toxicity studies (see section 5.3).

A large number of pregnant women were exposed to ritonavir during pregnancy. These data largely refer to exposures where ritonavir was used in combination therapy and not at therapeutic ritonavir doses but at lower doses as a pharmacokinetic enhancer for other protease inhibitors, similar to the ritonavir dose used for nirmatrelvir/ritonavir. These data indicate no increase in the rate of birth defects compared to rates observed in population-based birth defect surveillance systems. Animal data with ritonavir have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Breast-feeding

There are no human data on the use of Paxlovid in breast-feeding.

It is unknown whether nirmatrelvir is excreted in human or animal milk, and the effects of it on the breast-fed newborn/infant, or the effects on milk production. Limited published data reports that ritonavir is present in human milk. There is no information on the effects of ritonavir on the breast-fed newborn/infant or the effects of the medicinal product on milk production. A risk to the newborn/infant cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Paxlovid and for 7 days after the last dose of Paxlovid.

Fertility

There are no human data on the effect of Paxlovid on fertility. No human data on the effect of nirmatrelvir on fertility are available. Nirmatrelvir produced no effects on fertility in rats (see section 5.3).

There are no human data on the effect of ritonavir on fertility. Ritonavir produced no effects on fertility in rats.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

There are no clinical studies that evaluated the effects of Paxlovid on ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of Paxlovid is based on data from Study C4671005 (EPIC-HR), a Phase 2/3 randomised, placebo-controlled trial in non-hospitalised adult participants with a laboratory confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection (see section 5.1). A total of 1,349 symptomatic adult participants 18 years of age and older who are at high risk of developing severe COVID-19 illness received at least one dose of either Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) (n=672) or placebo (n=677). Study drugs were to be taken twice daily for up to 5 days.

Adverse reactions in the Paxlovid group ($\geq 1\%$) that occurred at a greater frequency than in the placebo group were diarrhoea (3.9% and 1.9%, respectively), vomiting (1.3% and 0.3%) and dysgeusia (4.8% and 0.1%).

Tabulated summary of adverse reactions

The adverse reactions in Table 3 are listed below by system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Table 3: Adverse reactions with Paxlovid

System organ class	Frequency category	Adverse reactions
Nervous system disorders	Common	Dysgeusia
Gastrointestinal disorders	Common	Diarrhoea, vomiting

Paediatric population

The safety and efficacy of Paxlovid in paediatric patients have not been established.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

4.9 Overdose

Treatment of overdose with Paxlovid should consist of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. There is no specific antidote for overdose with Paxlovid.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, direct acting antivirals, ATC code: not yet assigned.

Mechanism of action

Nirmatrelvir is a peptidomimetic inhibitor of the coronavirus 3C-like (3CL) protease, including the SARS-CoV-2 3CL protease. Inhibition of the 3CL protease renders the protein incapable of processing polyprotein precursors which leads to the prevention of viral replication. Nirmatrelvir was shown to be a potent inhibitor of SARS-CoV-2 3CL protease ($K_i=0.00311 \mu\text{M}$ or $\text{IC}_{50}=0.0192 \mu\text{M}$) in a biochemical enzymatic assay.

Ritonavir is not active against SARS-CoV-2 3CL protease. Ritonavir inhibits the CYP3A-mediated metabolism of nirmatrelvir, thereby providing increased plasma concentrations of nirmatrelvir.

Antiviral activity

In vitro antiviral activity

Nirmatrelvir exhibited antiviral activity against SARS-CoV-2 infection of dNHBE cells, a primary human lung alveolar epithelial cell line (EC90 value of 181 nM) after Day 3 post-infection.

In vivo antiviral activity

Nirmatrelvir showed antiviral activity in mouse models with mouse-adapted SAR-CoV-2 infection in BALB/c and 129 mouse strains. Oral administration of nirmatrelvir at 300 mg/kg or 1,000 mg/kg twice daily initiated 4 hours post-inoculation or 1,000 mg/kg twice daily initiated 12 hours post inoculation with SARS-CoV-2 MA10 resulted in reduction of lung viral titres and ameliorated indicators of disease (weight loss and lung pathology) compared to placebo-treated animals.

Antiviral resistance

Because nirmatrelvir is coadministered with low dose ritonavir, there may be a risk of HIV-1 developing resistance to HIV protease inhibitors in individuals with uncontrolled or undiagnosed HIV-1 infection.

Pharmacodynamic effects

Cardiac electrophysiology

No clinically relevant effect of nirmatrelvir on QTcF interval was observed in a double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study in 10 healthy adults. The model predicted upper bound of 90% confidence interval (CI) for baseline and ritonavir adjusted QTcF estimate was 1.96 ms at approximately 4-fold higher concentration than the mean steady-state peak concentration after a therapeutic dose of nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of Paxlovid is based on the interim analysis and the supporting final analysis of EPIC-HR, a Phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled study in non-hospitalised, symptomatic adult participants with a laboratory confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Eligible participants were 18 years of age and older with at least 1 of the following risk factors for progression to severe disease: diabetes, overweight (BMI > 25), chronic lung disease (including asthma), chronic kidney disease, current smoker, immunosuppressive disease or immunosuppressive treatment, cardiovascular disease, hypertension, sickle cell disease, neurodevelopmental disorders, active cancer, medically-related technological dependence, or were 60 years of age and older regardless of comorbidities. Participants with COVID-19 symptom onset of ≤ 5 days were included in the study. The study excluded individuals with a history of prior COVID-19 infection or vaccination.

Participants were randomised (1:1) to receive Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg) or placebo orally every 12 hours for 5 days. The primary efficacy endpoint was the proportion of participants with COVID-19 related hospitalisation or death from any cause through Day 28. The analysis was conducted in the modified intent-to-treat (mITT) analysis set [all treated subjects with onset of symptoms ≤ 3 days who at baseline did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic monoclonal antibody (mAb) treatment], the mITT1 analysis set (all treated subjects with onset of symptoms ≤ 5 days who at baseline did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic mAb treatment), and the mITT2 analysis set (all treated subjects with onset of symptoms ≤ 5 days).

A total of 2,246 participants were randomised to receive either Paxlovid or placebo. At baseline, mean age was 46 years with 13% of participants 65 years of age and older (3% were 75 years of age and older); 51% were male; 72% were White, 5% were Black, and 14% were Asian; 45% were Hispanic or Latino; 66% of participants had onset of symptoms ≤ 3 days from initiation of study treatment; 81% had a BMI ≥ 25 kg/m² (37% a BMI ≥ 30 kg/m²); 12% had diabetes mellitus; less than 1% of the study population had immune deficiency, 47% of participants were serological negative at baseline and 51% were serological positive. The mean (SD) baseline viral load was 4.63 log₁₀ copies/mL (2.87); 26% of participants had a baseline viral load of $> 10^7$ (copies/mL); 6.2% of participants either received or were expected to receive COVID-19 therapeutic mAb treatment at the time of randomisation and were excluded from the mITT and mITT1 analyses. The primary SARS-CoV-2 variant across both treatment arms was Delta (98%), mostly clade 21J (based on interim analysis).

The baseline demographic and disease characteristics were balanced between the Paxlovid and placebo groups.

The determination of primary efficacy was based on a planned interim analysis of 774 subjects in mITT population. The estimated risk reduction was -6.3% with unadjusted 95% CI of (-9.0%, -3.6%) and a 95% CI of (-10.61%, -2.02%) when adjusting for multiplicity. The 2-sided p-value was <0.0001 with 2-sided significance level of 0.002.

Table 4 provides results of the primary endpoint in the mITT1 analysis population for the full data set at final study completion.

Table 4: Efficacy results in non-hospitalised adults with COVID-19 dosed within 5 days of symptom onset who did not receive COVID-19 monoclonal antibody treatment at baseline (mITT1 analysis set)

	Paxlovid (N=1,039)	Placebo (N=1,046)
COVID-19 related hospitalisation or death from any cause through Day 28		
n (%)	8 (0.8%)	66 (6.3%)
Reduction relative to placebo ^a [95% CI], %	-5.62 (-7.21, -4.03)	
All-cause mortality through Day 28, %	0	12 (1.1%)

Abbreviations: CI=confidence interval.

- a. The estimated cumulative proportion of participants hospitalised or death by Day 28 was calculated for each treatment group using the Kaplan-Meier method, where subjects without hospitalisation and death status through Day 28 were censored at the time of study discontinuation.

The estimated risk reduction was -5.8% with 95% CI of (-7.8%, -3.8%) in participants dosed within 3 days of symptom onset, and -5.2% with 95% CI of (-7.9%, -2.5%) in the mITT1 subset of participants dosed > 3 days from symptom onset.

Consistent results were observed in the final mITT and mITT2 analysis populations. A total of 1,379 subjects were included in the mITT analysis population. The event rates were 5/697 (0.72%) in the Paxlovid group, and 44/682 (6.45) in the placebo group.

Table 5: Progression of COVID-19 (hospitalisation or death) through Day 28 in symptomatic adults at increased risk of progression to severe illness; mITT1 analysis set

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Number of patients	N=1,039	N=1,046
Serology Negative	n=487	n=505
Patients with hospitalisation or death ^a (%)	7 (1.4%)	58 (11.5%)
Estimated proportion over 28 days [95% CI], %	1.47 (0.70, 3.05)	11.71 (9.18, 14.89)
Reduction relative to placebo [95% CI]	-10.25 (-13.28, -7.21)	
p-value	p<0.0001	
Serology Positive	n=540	n=528
Patients with hospitalisation or death ^a (%)	1 (0.2%)	8 (1.5%)
Estimated proportion over 28 days [95% CI], %	0.19 (0.03, 1.31)	1.52 (0.76, 3.02)
Reduction relative to placebo [95% CI]	-1.34 (-2.45, -0.23)	
p-value	p=0.0180	

Abbreviations: CI=confidence interval; mITT=modified intent-to-treat. All participants randomly assigned to study intervention, who took at least 1 dose of study intervention, who at baseline did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic monoclonal antibody treatment, and were treated ≤ 5 days after COVID-19 symptom onset.

Seropositivity was defined if results were positive in a serological immunoassay specific for host antibodies to either S or N viral proteins.

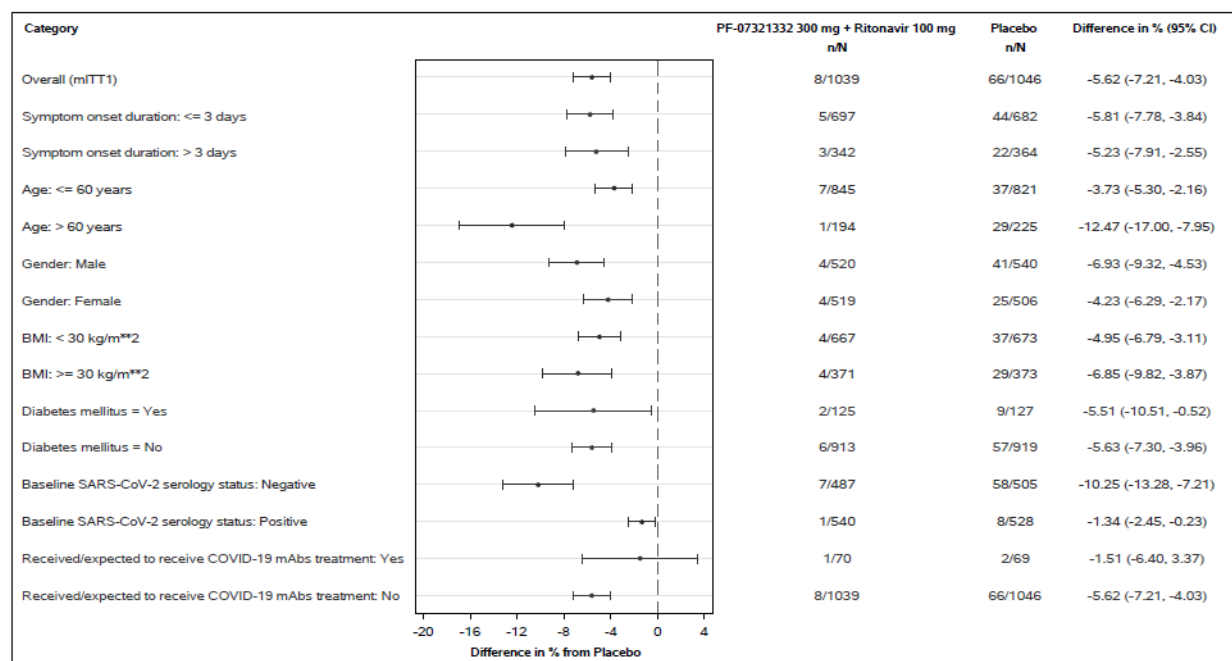
The difference of the proportions in the 2 treatment groups and its 95% confidence interval based on normal approximation of the data are presented.

- a. COVID-19 related hospitalisation or death from any cause.

Efficacy results for mITT1 were consistent across subgroups of participants including age (≥ 65 years) and BMI (BMI > 25 and BMI > 30) and diabetes.

These subgroup analyses are considered exploratory.

Figure 1: Adults with COVID-19 Dosed within 5 Days of Symptom Onset with COVID-19-Related Hospitalization or Death from Any Cause Through Day 28 (Protocol C4671005)



5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of nirmatrelvir/ritonavir have been studied in healthy participants.

Ritonavir is administered with nirmatrelvir as a pharmacokinetic enhancer resulting in higher systemic concentrations of nirmatrelvir. In healthy participants in the fasted state, the mean half-life ($t_{1/2}$) of a single dose of 150 mg nirmatrelvir administered alone was approximately 2 hours compared to 7 hours after administration of a single dose of 250 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir thereby supporting a twice-daily administration regimen.

Upon administration of single dose of nirmatrelvir/ritonavir 250 mg/100 mg to healthy participants in the fasted state, the geometric mean (CV%) maximum concentration (C_{max}) and area under the plasma concentration-time curve from 0 to the time of last measurement (AUC_{last}) was 2.88 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (25%) and 27.6 $\mu\text{g}^*\text{hr}/\text{mL}$ (13%), respectively. Upon repeat-dose of nirmatrelvir/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg, and 500 mg/100 mg administered twice daily, the increase in systemic exposure at steady-state appears to be less than dose proportional. Multiple dosing over 10 days achieved steady-state on Day 2 with approximately 2-fold accumulation. Systemic exposures on Day 5 were similar to Day 10 across all doses.

Absorption

Following oral administration of nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg after a single dose, the geometric mean nirmatrelvir (CV%) C_{max} and area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity (AUC_{inf}) at steady-state was 2.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (33) and 23.01 $\mu\text{g}^*\text{hr}/\text{mL}$ (23), respectively. The median (range) time to C_{max} (T_{max}) was 3.00 hrs (1.02-6.00). The arithmetic mean (+SD) terminal elimination half-life was 6.1 (1.8) hours.

Following oral administration of nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg after a single dose, the geometric mean ritonavir (CV%) C_{max} and AUC_{inf} was 0.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (46) and 3.60 $\mu\text{g}^*\text{hr}/\text{mL}$ (47), respectively. The

median (range) time to C_{max} (T_{max}) was 3.98 hrs (1.48-4.20). The arithmetic mean (+SD) terminal elimination half-life was 6.1 (2.2) hours.

Effect of food on oral absorption

Dosing with a high fat meal modestly increased the exposure of nirmatrelvir (approximately 15% increase in mean C_{max} and 1.6% increase in mean AUC_{last}) relative to fasting conditions following administration of a suspension formulation of nirmatrelvir coadministered with ritonavir tablets.

Distribution

The protein binding of nirmatrelvir in human plasma is approximately 69%.

The protein binding of ritonavir in human plasma is approximately 98-99%.

Biotransformation

In vitro studies assessing nirmatrelvir without concomitant ritonavir suggest that nirmatrelvir is primarily metabolised by CYP3A4. nirmatrelvir does not reversibly inhibit CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, or CYP1A2 *in vitro* at clinically relevant concentrations. *In vitro* study results showed nirmatrelvir may be inducer of CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, and CYP2C9. The clinical relevance is unknown. Based on *in vitro* data, nirmatrelvir has a low potential to inhibit BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 and OCT2. There is a potential for nirmatrelvir to inhibit MDR1, MATE1, OCT1 and OATP1B1 at clinically relevant concentrations. Administration of nirmatrelvir with ritonavir inhibits the metabolism of nirmatrelvir. In plasma, the only drug-related entity observed was unchanged nirmatrelvir. Minor oxidative metabolites were observed in the faeces and urine.

In vitro studies utilising human liver microsomes have demonstrated that cytochrome P450 3A (CYP3A) is the major isoform involved in ritonavir metabolism, although CYP2D6 also contributes to the formation of oxidation metabolite M-2.

Low doses of ritonavir have shown profound effects on the pharmacokinetics of other protease inhibitors (and other products metabolised by CYP3A4) and other protease inhibitors may influence the pharmacokinetics of ritonavir.

Ritonavir has a high affinity for several cytochrome P450 (CYP) isoforms and may inhibit oxidation with the following ranked order: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir also has a high affinity for P-glycoprotein (P-gp) and may inhibit this transporter. Ritonavir may induce glucuronidation and oxidation by CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 thereby increasing the biotransformation of some medicinal products metabolised by these pathways and may result in decreased systemic exposure to such medicinal products, which could decrease or shorten their therapeutic effect.

Elimination

The primary route of elimination of nirmatrelvir when administered with ritonavir was renal excretion of intact drug. Approximately 49.6% and 35.3% of the administered dose of nirmatrelvir 300 mg was recovered in urine and faeces, respectively. Nirmatrelvir was the predominant drug-related entity with small amounts of metabolites arising from hydrolysis reactions in excreta. In plasma, the only drug-related entity quantifiable was unchanged nirmatrelvir.

Human studies with radiolabelled ritonavir demonstrated that the elimination of ritonavir was primarily via the hepatobiliary system; approximately 86% of radiolabel was recovered from stool, part of which is expected to be unabsorbed ritonavir.

Specific populations

The pharmacokinetics of nirmatrelvir/ritonavir based on age and gender have not been evaluated.

Racial or ethnic groups

Systemic exposure in Japanese participants was numerically lower but not clinically meaningfully different than those in Western participants.

Patients with renal impairment

Compared to healthy controls with no renal impairment, the C_{max} and AUC of nirmatrelvir in patients with mild renal impairment was 30% and 24% higher, in patients with moderate renal impairment was 38% and 87% higher, and in patients with severe renal impairment was 48% and 204% higher, respectively.

Table 6: Impact of Renal Impairment on Nirmatrelvir/Ritonavir Pharmacokinetics

	Normal Renal Function (n=8)	Mild Renal Impairment (n=8)	Moderate Renal Impairment (n=8)	Severe Renal Impairment (n=8)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.60 (31)	2.08 (29)	2.21 (17)	2.37 (38)
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	14.46 (20)	17.91 (30)	27.11 (27)	44.04 (33)
T_{max} (hr)	2.0 (1.0 - 4.0)	2.0 (1.0 – 3.0)	2.50 (1.0 – 6.0)	3.0 (1.0 - 6.1)
$T_{1/2}$ (hr)	7.73 ± 1.82	6.60 ± 1.53	9.95 ± 3.42	13.37 ± 3.32

Values are presented as geometric mean (geometric % CV) except median (range) for T_{max} and arithmetic mean \pm SD for $t_{1/2}$.

Patients with hepatic impairment

Compared to healthy controls with no hepatic impairment, the pharmacokinetics of nirmatrelvir in subjects with moderate hepatic impairment was not significantly different.

Table 7: Impact of Hepatic Impairment on Nirmatrelvir/Ritonavir Pharmacokinetics

	Normal Hepatic Function (n=8)	Moderate Hepatic Impairment (n=8)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.89 (20)	1.92 (48)
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	15.24 (36)	15.06 (43)
T_{max} (hr)	2.0 (0.6 - 2.1)	1.5 (1.0 - 2.0)
$T_{1/2}$ (hr)	7.21 ± 2.10	5.45 ± 1.57

Values are presented as geometric mean (geometric % CV) except median (range) for T_{max} and arithmetic mean \pm SD for $t_{1/2}$.

Nirmatrelvir/ritonavir has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

Interaction studies conducted with nirmatrelvir/ritonavir

CYP3A4 was the major contributor to the oxidative metabolism of nirmatrelvir, when nirmatrelvir was tested alone in human liver microsomes. Ritonavir is an inhibitor of CYP3A and increases plasma concentrations of nirmatrelvir and other drugs that are primarily metabolised by CYP3A. Despite being coadministered with ritonavir as a pharmacokinetic enhancer, there is potential for strong inhibitors and inducers to alter the pharmacokinetics of nirmatrelvir.

The effects of coadministration of Paxlovid with itraconazole (CYP3A inhibitor) and carbamazepine (CYP3A inducer) on the nirmatrelvir AUC and C_{max} are summarised in Table 8 (effect of other medicinal products on nirmatrelvir).

Table 8: Interactions with other medicinal products: pharmacokinetic parameters for nirmatrelvir in the presence of the coadministered medicinal products

Coadministered medicinal product	Dose (schedule)		N	Ratio (in combination with coadministered medicinal product/alone) of nirmatrelvir pharmacokinetic parameters (90% CI); no effect=100	
	Coadministered medicinal product	Nirmatrelvir/ritonavir		C _{max}	AUC ^a
carbamazepine ^b	300 mg twice daily (16 doses)	300 mg/100 mg twice daily (5 doses)	9	56.82 (47.04, 68.62)	44.50 (33.77, 58.65)
itraconazole	200 mg once daily (8 doses)	300 mg/100 mg twice daily (5 doses)	11	118.57 (112.50, 124.97)	138.82 (129.25, 149.11)

Abbreviations: AUC=area under the plasma concentration-time curve; CI=confidence interval;

C_{max}=maximum plasma concentrations.

a. For carbamazepine, AUC=AUC_{inf}, for itraconazole, AUC=AUC_{tau}.

b. Carbamazepine titrated up to 300 mg twice daily on Day 8 through Day 15 (e.g. 100 mg twice daily on Day 1 through Day 3 and 200 mg twice daily on Day 4 through Day 7).

5.3 Preclinical safety data

Toxicology

Repeat-dose toxicity studies up to 1 month duration of nirmatrelvir in rats and monkeys resulted in no adverse findings.

Repeat-dose toxicity studies of ritonavir in animals identified major target organs as the liver, retina, thyroid gland and kidney. Hepatic changes involved hepatocellular, biliary and phagocytic elements and were accompanied by increases in hepatic enzymes. Hyperplasia of the retinal pigment epithelium and retinal degeneration have been seen in all of the rodent studies conducted with ritonavir, but have not been seen in dogs. Ultrastructural evidence suggests that these retinal changes may be secondary to phospholipidosis. However, clinical trials revealed no evidence of medicinal product-induced ocular changes in humans. All thyroid changes were reversible upon discontinuation of ritonavir. Clinical investigation in humans has revealed no clinically significant alteration in thyroid function tests.

Renal changes including tubular degeneration, chronic inflammation and proteinuria were noted in rats and are felt to be attributable to species-specific spontaneous disease. Furthermore, no clinically significant renal abnormalities were noted in clinical trials.

Carcinogenesis

Paxlovid has not been evaluated for the potential to cause carcinogenicity.

Nirmatrelvir has not been evaluated for the potential to cause carcinogenicity.

Long-term carcinogenicity studies of ritonavir in mice and rats revealed tumorigenic potential specific for these species, but are regarded as of no relevance for humans.

Mutagenesis

Paxlovid has not been evaluated for the potential to cause mutagenicity.

Nirmatrelvir was not genotoxic in a battery of assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human lymphoblastoid TK6 cells and *in vivo* rat micronucleus assays.

Ritonavir was found to be negative for mutagenic or clastogenic activity in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays including the Ames bacterial reverse mutation assay using *S. typhimurium* and *E. coli*, the mouse lymphoma assay, the mouse micronucleus test and chromosomal aberration assays in human lymphocytes.

Reproductive toxicity

Nirmatrelvir

In a fertility and early embryonic development study, nirmatrelvir was administered to male and female rats by oral gavage at doses of 60, 200, or 1,000 mg/kg/day once daily beginning 14 days prior to mating, throughout the mating phase, and continued through Gestation Day (GD) 6 for females and for a total of 32 doses for males. There were no effects on fertility, reproductive performance, or early embryonic development at doses up to 1,000 mg/kg/day representing 12x/4.3x based on the predicted human C_{max}/AUC_{24} at a twice-daily dose of 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir.

The potential embryo-foetal toxicity of nirmatrelvir was evaluated in the definitive rat and rabbit studies at doses up to 1,000 mg/kg/day. There was no nirmatrelvir-related effect in any of the parameters in the rat embryo-foetal development (EFD) study up to the highest dose of 1,000 mg/kg/day (exposure margin of 16x/7.8x based on total C_{max}/AUC_{24} over the predicted human exposures at a dose of 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir twice daily). In the rabbit EFD study, there was no nirmatrelvir-related effect on foetal morphology or embryo-foetal viability up to the highest dose of 1,000 mg/kg/day (exposure margin of 24x/10x based on total C_{max}/AUC_{24}), however adverse nirmatrelvir-related lower foetal body weights (0.91x control) were observed at 1,000 mg/kg/day in the presence of nonadverse, low magnitude effects on maternal body weight change and food consumption at this dose. Growth delay is likely reversible following cessation of exposure in human, and it was not present at the intermediate dose (10x/2.8x C_{max}/AUC_{24} over the predicted clinical exposure). There were no nirmatrelvir-related severe manifestations of developmental toxicity (malformations and embryo-foetal lethality) at the highest dose tested, 1,000 mg/kg/day.

Ritonavir

Ritonavir produced no effects on fertility in rats.

Ritonavir was administered orally to pregnant rats (at 0, 15, 35, and 75 mg/kg/day) and rabbits (at 0, 25, 50, and 110 mg/kg/day) during organogenesis (on GD 6 through 17 and 6 through 19, respectively). No evidence of teratogenicity due to ritonavir was observed in rats and rabbits. Increased incidences of early resorptions, ossification delays and developmental variations, as well as decreased foetal body weights were observed in the rat in the presence of maternal toxicity. A slight increase in the incidence of cryptorchidism was also noted in rats (at a maternally toxic dose). In the rabbit, resorptions, decreased litter size and decreased foetal weights were observed in the presence of maternal toxicity. In pre- and post-natal development study in rats, administration 0, 15, 35, and 60 mg/kg/day ritonavir from GD 6 through Post-natal Day 20 resulted in no developmental toxicity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Nirmatrelvir

Tablet core:

Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Colloidal silicon dioxide
Sodium stearyl fumarate

Film-coat:

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Iron oxide red (E172)

Ritonavir

Tablet core:

Copovidone
Sorbitan laurate
Silica colloidal anhydrous (E551)
Calcium hydrogen phosphate anhydrous
Sodium stearyl fumarate

Film-coat:

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Talc (E553b)
Silica colloidal anhydrous (E551)
Polysorbate 80 (E433)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25 °C.
Do not refrigerate or freeze.

6.5 Nature and contents of container

Paxlovid is packaged in cartons containing 5 daily-dose OPA/Al/PVC foil blister cards of 30 tablets. Each daily blister card contains 4 nirmatrelvir tablets and 2 ritonavir tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer (Thailand) Limited

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

2C 1/65 (NC)

9. DATE OF AUTHORIZATION

28 January 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

03 August 2023

LPD Revision No.: 1.6

LPD Date: August 03, 2023

Country: Thailand