

เอกสารกำกับยาภาษาไทย



แพ็กซีโลวิด (Paxlovid™)

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

แพ็กซีโลวิด (Paxlovid™) ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม 150 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม

2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสำคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มสีชมพูเนออร์มาเทรลเวียร์ (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 รูปรี่ สีชมพู มีความยาว 17.6 มิลลิเมตรและความกว้าง 8.6 มิลลิเมตรโดยประมาณ ด้านหนึ่งสลักตัวอักษร 'PFE' อีกด้านหนึ่งสลักตัวอักษร '3CL'

Ritonavir

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (ชนิดเม็ด)

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

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

แพ็กซีโลวิดมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ไม่ต้องการออกซิเจนเสริมและเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการลุกลามไปเป็นโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.2 และ 5.1 สำหรับข้อมูลขนาดยาและวิธีการใช้ยาและข้อจำกัดของกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมในโครงการวิจัยทางคลินิก)

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

แพ็กซีโลวิดเป็นยา nirmatrelvir ชนิดเม็ดที่บรรจุอยู่ในบรรจุภัณฑ์ร่วมกับ ritonavir ชนิดเม็ด

ทั้งนี้ จะต้องให้ยา nirmatrelvir ร่วมกับ ritonavir การไม่ให้ยา nirmatrelvir ร่วมกับ ritonavir อย่างถูกต้องจะส่งผลให้ความเข้มข้นของ nirmatrelvir ในพลาสมาไม่สูงพอที่จะให้ผลการรักษาในระดับที่น่าพึงพอใจ

ขนาดยา

ขนาดยาที่แนะนำคือ nirmatrelvir ขนาด 300 มิลลิกรัม (ยาเม็ดขนาด 150 มิลลิกรัม สองเม็ด) ร่วมกับ ritonavir ขนาด 100 มิลลิกรัม (ยาเม็ดขนาด 100 มิลลิกรัม หนึ่งเม็ด) โดยรับประทานยาทุกเม็ดพร้อมกัน วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 5 วัน ควรให้ยาแพ็กซีโลวิดอย่างรวดเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้หลังจากทราบผลการวินิจฉัยว่าติดเชื้อโควิด-19 และให้ยาภายใน 5 วันเมื่อเริ่มมีอาการ

ข้อจำกัดในการใช้

แพ็กซีโลวิด ไม่ให้ใช้ติดต่อกันเป็นเวลานานกว่า 5 วันเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาในกรณีใช้ยานานกว่านี้

แพ็กซีโลวิด ไม่ให้ใช้ในกรณีเพื่อก่อนหรือหลังการสัมผัสเพื่อป้องกันโรคโควิด-19

แพ็กซีโลวิด ไม่ให้ใช้ในกรณีข้อบ่งใช้อื่นใดที่ไม่ใช่การรักษาโรคโควิด-19

หากลืมรับประทานยา

ควรรับประทานยาครั้งที่ลืมโดยเร็วที่สุดและภายใน 8 ชั่วโมงของเวลาตามตารางการรับประทานยา และควรกลับมารับประทานยาตามตารางการรับประทานยาปกติ หากเวลาผ่านไปมากกว่า 8 ชั่วโมง ไม่ควรรับประทานยาครั้งที่ลืมนั้นและควรกลับมารับประทานยาตามตารางการรับประทานยาปกติ

กรณีผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรือเข้าขั้นวิกฤติหลังจากเริ่มการรักษาด้วยแพ็กซีโลวิด 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] โรคเนื้อเยื่อปอดอักเสบภาวะ cystic fibrosis และความดันโลหิตในปอดสูง)
- โรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (Sickle cell disease)
- ความผิดปกติของพัฒนาการทางระบบประสาท (ตัวอย่างเช่น ภาวะสมองพิการ [cerebral palsy] กลุ่มอาการดาวน์ซินโดรม [Down's syndrome]) หรือภาวะอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดความซับซ้อนทางการแพทย์ (ตัวอย่างเช่น กลุ่มอาการทางพันธุกรรมหรือทางเมตาบอลิก และความผิดปกติแต่กำเนิดที่มีอาการรุนแรง)
- โรคมะเร็งที่ยังมีการดำเนินของโรครออยู่
- ผู้ที่ต้องพึ่งพาการรักษาทางเทคโนโลยีที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19 (ตัวอย่างเช่น การเจาะคอ การผ่าตัดทำรูเปิดกระเพาะ หรือการใช้เครื่องช่วยหายใจแรงดันบวก)

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

กลุ่มประชากรพิเศษ

ประชากรเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของแพ็คเกจซีโวลิตในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี

ผู้สูงอายุ

ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ

ไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องเล็กน้อย (eGFR \geq 60 ถึง $<$ 90 มิลลิลิตรต่อนาที) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องปานกลาง (eGFR \geq 30 ถึง $<$ 60 มิลลิลิตรต่อนาที) ควรลดขนาดยาแพ็กซ์โลวิดเป็น nirmatrelvir/ritonavir ขนาด 150 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม (สำหรับยาแต่ละชนิด ชนิดละ 1 เม็ด) วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ควรทิ้งยาเม็ด nirmatrelvir ที่เหลือตามข้อกำหนดในท้องถิ่น (ดูหัวข้อ 6.6)

ห้ามใช้แพ็กซ์โลวิดในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องรุนแรง (severe renal impairment) (eGFR $<$ 30 มิลลิลิตรต่อนาที) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย เนื่องจากยังไม่มีข้อกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม (ดูหัวข้อ 4.3 และ 5.2)

ตับบกพร่อง

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

ไม่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์หรือข้อมูลความปลอดภัยเกี่ยวกับการใช้ nirmatrelvir หรือ ritonavir ในอาสาสมัครที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh Class C) ดังนั้นจึงห้ามใช้แพ็กซ์โลวิดในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง (severe hepatic impairment) (ดูหัวข้อ 4.3 และ 5.2)

การรักษาที่เข้าร่วมกับแบบแผนการรักษาที่มี ritonavir หรือ cobicistat เป็นส่วนประกอบ

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

วิธีการใช้ยา

สำหรับรับประทาน

สามารถรับประทานแพ็กซ์โลวิดพร้อมกับอาหารหรือไม่ก็ได้ (ดูหัวข้อ 5.2) ควรกลืนยาทั้งเม็ดและห้ามเคี้ยว หัก หรือบดเม็ดยา

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้แพ็กซ์โลวิดใน:

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

นอกจากนี้ยังห้ามใช้แพ็กซ์โลวิดร่วมกับยาที่ต้องอาศัย CYP3A อย่างมากในการกำจัดยาออกจากร่างกายและความเข้มข้นในพลาสมาที่สูงขึ้นของยาจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดปฏิกิริยาที่ร้ายแรง และ/หรือเป็นอันตรายถึง

ชีวิต นอกจากนี้ยังห้ามใช้แพ็คเกจโลวิดร่วมกับยาที่เป็นสารชักนำ CYP3A ที่มีฤทธิ์แรง ซึ่งความเข้มข้นของ nirmatrelvir/ritonavir ในพลาสมาที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญอาจเกี่ยวเนื่องกับความเป็นไปได้ในการสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยาและอาจเกิดการดื้อยาได้ ผลลัพธ์ยาที่ระบุไว้ในตารางที่ 1 และตารางที่ 2 (หัวข้อ 4.5) เป็นเพียงแนวทาง และไม่ถือว่าเป็นรายการที่ครบถ้วนของผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมดซึ่งอาจห้ามใช้ร่วมกับแพ็คเกจโลวิด

ตารางที่ 1: ยาที่ห้ามใช้ร่วมกับ nirmatrelvir/ritonavir

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม	ความเห็นทางคลินิก
อันตรกิริยาที่ส่งผลให้ความเข้มข้นของยาที่ใช้ร่วมกันเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากแพ็คเกจโลวิดยับยั้งวิถีเมตาบอลิซึมด้วย CYP3A4		
กลุ่มยา alpha ₁ -adrenoreceptor antagonist	อัลฟูโซซิน (alfuzosin)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ alfuzosin ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจนำไปสู่การเกิดความดันโลหิตต่ำที่มีอาการรุนแรง
ยาบรรเทาอาการเจ็บแค้นอก (antianginal)	รานอลาซีน (ranolazine)	มีความเป็นไปได้ที่ความเข้มข้นในพลาสมาของ ranolazine จะเพิ่มสูงขึ้น อาจส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาร้ายแรง และ/หรือปฏิกิริยาที่เป็นอันตรายถึงชีวิต
ยาด้านมะเร็ง	เนราทีนิบ (neratinib)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ neratinib ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจเพิ่มโอกาสในการเกิดปฏิกิริยาร้ายแรง และ/หรือปฏิกิริยาที่เป็นอันตรายถึงชีวิต รวมถึงความเป็นพิษต่อดับ
	เวเนโทแคล็อกซ์ (venetoclax)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ venetoclax ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อกลุ่มอาการ tumor lysis syndrome เมื่อเริ่มให้ยาและในระหว่างระยะปรับขนาดยา
กลุ่มยาด้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	อะมิโอดาโรน (amiodarone) เบพริดีล (bepridil) โดรเนดาโรน (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) ควิไทอะปีน (quetiapine)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ lurasidone และ pimozide ที่เพิ่มสูงขึ้นส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาร้ายแรง และ/หรือปฏิกิริยาที่เป็นอันตรายถึงชีวิต ความเข้มข้นในพลาสมาของ quetiapine ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจนำไปสู่ภาวะโคม่า
ยารักษาโรคต่อมลูกหมากโต	ไซโลโดซีน (silodosin)	ความเข้มข้นในพลาสมาของยารักษาโรคต่อมลูกหมากโตเพิ่มสูงขึ้น
ยารักษาโรคทางหัวใจและหลอดเลือด	อีพลีรีโนน (eplerenone) ไอวาบราดีน (ivabradine)	ความเข้มข้นในพลาสมาของยารักษาโรคทางหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มสูงขึ้น
อนุพันธ์ของเออร์กอต (ergot)	ไดไฮโดรเออร์กอตามีน (dihydroergotamine) เออร์โกโนวิน (ergonovine) เออร์โกตามีน (ergotamine) เมทิลเออร์โกโนวิน (methylegonovine)	ความเข้มข้นในพลาสมาของอนุพันธ์ของ ergot ที่เพิ่มสูงขึ้นนำไปสู่การเกิดพิษเฉียบพลันเนื่องมาจาก ergot รวมถึงการบีบเกร็งของหลอดเลือดและการขาดเลือด
ยาที่ช่วยเพิ่มการเคลื่อนไหวในระบบทางเดินอาหาร (GI motility agent)	ซิซาไพรด์ (cisapride)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ cisapride เพิ่มขึ้น จึงทำให้มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ร้ายแรงจากยานี้
ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressants)	โวโคลสปอริน (voclosporin)	ความเข้มข้นในพลาสมาของยากดภูมิคุ้มกันเพิ่มสูงขึ้น
ยาลดไขมัน ยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors	โลวาสแตติน (lovastatin) ซิมวาสแตติน (simvastatin)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ lovastatin และ simvastatin ที่เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งส่งผลให้มีความเสี่ยงที่สูงขึ้นต่อการเกิดความผิดปกติต่อเซลล์กล้ามเนื้อ (myopathy) รวมถึงภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis)
ยากกลุ่ม Microsomal triglyceride transfer	โลมิทาไพด์ (lomitapide)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ lomitapide เพิ่มขึ้น

ตารางที่ 1: ยาที่ห้ามใช้ร่วมกับ nirmatrelvir/ritonavir

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม	ความเห็นทางคลินิก
protein (MTTP) inhibitor		
ยารักษาโรคไมเกรน	อีลิทริปแทน (eletriptan) ยูโบรจีแพนท (ubrogepant)	ความเข้มข้นในพลาสมาของยารักษาโรคไมเกรนเพิ่มสูงขึ้น
ยากลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonists	ไฟน์เรโนน (finerenone)	ความเข้มข้นในพลาสมาของยา mineralocorticoid receptor antagonist เพิ่มสูงขึ้น
ยากลุ่ม opioid antagonists	نالอกซีกอล (naloxegol)	ความเข้มข้นในพลาสมาของยา opioid antagonist เพิ่มสูงขึ้น
ยายับยั้ง PDE5	เอวานาฟิล (avanafil) วาร์เดนาฟิล (vardenafil) ซิลเดนาฟิล (sildenafil) (เรวาทีโอ [Revatio [®]]) เมื่อใช้สำหรับการรักษาความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary arterial hypertension [PAH])	ความเข้มข้นในพลาสมาของ avanafil และ vardenafil เพิ่มสูงขึ้น ความเข้มข้นในพลาสมาของ sildenafil ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจสามารถส่งผลให้เกิดความผิดปกติทางการมองเห็น ความดันโลหิตต่ำ อองคชาตแข็งตัวนานขึ้น และหมดสติ
ยาระงับประสาท/ยานอนหลับ	ไตรอาโซแลม (triazolam) มิดาโซแลม (midazolam) ชนิดรับประทาน ^a	ความเข้มข้นในพลาสมาของ triazolam และ midazolam ชนิดรับประทานที่เพิ่มสูงขึ้น สามารถเพิ่มความเสี่ยงของการระงับประสาทและการกดการหายใจอย่างรุนแรง
ยากลุ่ม serotonin receptor 1A agonists/serotonin receptor 2A antagonists	ฟลิแบนเซริน (flibanserin)	ความเข้มข้นในพลาสมาของยากลุ่ม serotonin receptor 1A agonist/serotonin receptor 2A antagonist เพิ่มสูงขึ้น
ยากลุ่ม vasopressin receptor antagonists	โทลแวนแพแทน (tolvaptan)	ความเข้มข้นในพลาสมาของยากลุ่ม vasopressin receptor antagonist เพิ่มสูงขึ้น
อันตรกิริยาที่ส่งผลให้ความเข้มข้นของ nirmatrelvir/ritonavir ลดลง เนื่องจากยาที่ใช้ร่วมกันชักนำวิถีเมตาบอลิซึมด้วย CYP3A4 ของแพ็กซีโลวิด		
กลุ่มยากันชัก (Anticonvulsants)	คาร์บามาเซพีน (carbamazepine) ^a ฟีโนบาร์บิทัล (phenobarbital) ฟีนิโตอิน (phenytoin)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ nirmatrelvir/ritonavir ที่ลดลงอาจนำไปสู่การสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยา และอาจเกิดการดื้อยา

ตารางที่ 1: ยาที่ห้ามใช้ร่วมกับ nirmatrelvir/ritonavir

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม	ความเห็นทางคลินิก
	ไพรมิดอน (primidone)	
กลุ่มยาด้าน ไมโคแบคทีเรีย (antimycobacterials)	ไรแฟมพิซิน (rifampicin)	มีความเป็นไปได้ที่ความเข้มข้นในพลาสมาของ nirmatrelvir/ritonavir จะลดลง อาจส่งผลนำไปสู่การสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยาและอาจเกิดการดื้อยา
ยากลุ่ม cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiators	ลูมาคาฟตอร์ (lumacaftor)/ ไอวากาฟตอร์ (ivacaftor)	มีความเป็นไปได้ที่ความเข้มข้นในพลาสมาของ nirmatrelvir/ritonavir จะลดลง ซึ่งอาจนำไปสู่การสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยาและอาจเกิดการดื้อยา
ผลิตภัณฑ์สมุนไพร	St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	มีความเป็นไปได้ที่ความเข้มข้นในพลาสมาของ nirmatrelvir/ritonavir จะลดลง อาจนำไปสู่การสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยาและอาจเกิดการดื้อยา

a. ดูหัวข้อ 5.2 การศึกษาอันตรกิริยาต่อ nirmatrelvir/ritonavir

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

ความเสี่ยงของการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ร้ายแรงเนื่องมาจากอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

การเริ่มใช้ยาแพ็กซ์โลวิด ซึ่งเป็นสารยับยั้ง CYP3A ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A หรือการเริ่มใช้ยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A ในผู้ป่วยที่ได้รับแพ็กซ์โลวิดอยู่แล้วอาจเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของยาที่ถูกเมตาบอไลซ์ โดย CYP3A ได้

การเริ่มใช้ยาที่ยับยั้งหรือชักนำ CYP3A อาจเพิ่มหรือลดความเข้มข้นของแพ็กซ์โลวิด ตามลำดับ

อันตรกิริยาเหล่านี้อาจนำไปสู่:

- ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งเป็นไปได้อาจนำไปสู่เหตุการณ์ที่รุนแรง เป็นอันตรายถึงชีวิต หรือเสียชีวิตได้จากการสัมผัสต่อผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ร่วมกันในระดับที่สูงขึ้น
- ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกจากการสัมผัสยาแพ็กซ์โลวิดในระดับที่สูงขึ้น
- การสูญเสียผลทางการรักษาของแพ็กซ์โลวิดและอาจเกิดการดื้อยาของเชื้อไวรัส

ดูตารางที่ 1 สำหรับยาที่ห้ามใช้ร่วมกับ nirmatrelvir/ritonavir (ดูหัวข้อ 4.3) และตารางที่ 2 สำหรับอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญที่เป็นไปได้ต่อยาอื่น ๆ (ดูหัวข้อ 4.5) ควรพิจารณาถึงความเป็นไปได้ของอันตรกิริยาที่มีต่อยาอื่น ๆ ก่อนและในระหว่างการรักษาด้วยแพ็กซ์โลวิด ควรทบทวนผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ร่วมกันในระหว่างการรักษาด้วยแพ็กซ์โลวิด และควรตรวจติดตามผู้ป่วยสำหรับปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ร่วมกัน ควร

พิจารณาถึงความเสี่ยงของอันตรกิริยาของยาที่ใช้ร่วมกันในช่วง 5 วันที่มีการรักษาด้วยแพ็กซ์โลวิดเปรียบเทียบกับความเสี่ยงของการไม่รับแพ็กซ์โลวิด

การให้แพ็กซ์โลวิดร่วมกับยากลุ่ม calcineurin inhibitors และ mTOR inhibitors

จำเป็นต้องขอคำปรึกษาจากกลุ่มสหสาขาวิชาชีพ (เช่น นำแพทย์ ผู้เชี่ยวชาญด้านการรักษาโดยการกดภูมิคุ้มกัน และ/หรือผู้เชี่ยวชาญในด้านเภสัชกรรมคลินิกเข้ามาร่วมด้วย) เพื่อจัดการกับความซับซ้อนของการให้ยาร่วมกันนี้ โดยการตรวจติดตามความเข้มข้นของยากดภูมิคุ้มกันในซีรัมอย่างใกล้ชิดและสม่ำเสมอ และปรับขนาดยากดภูมิคุ้มกันตามแนวปฏิบัติล่าสุด (ดูหัวข้อ 4.5)

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน

มีรายงานพบการแพ้แบบ anaphylaxis ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาร้ายแรงที่ผิวหนัง (รวมถึง toxic epidermal necrolysis และ Stevens-Johnson syndrome) จากการใช้แพ็กซ์โลวิด (ดูหัวข้อ 4.8) หากมีอาการแสดงและอาการของปฏิกิริยาภูมิไวเกินหรือการแพ้แบบ anaphylaxis ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกเกิดขึ้น ให้หยุดใช้แพ็กซ์โลวิดในทันที และเริ่มให้ยาและ/หรือการรักษาแบบประคับประคองที่เหมาะสม

ความเป็นพิษต่อตับ

มีการพบว่าระดับ transaminase ในตับเพิ่มสูงขึ้น เกิดไวรัสตับอักเสบทางคลินิก และดีซ่านในผู้ป่วยที่ได้รับ ritonavir ดังนั้นจึงควรระมัดระวังเมื่อให้ยาแพ็กซ์โลวิดในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ 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

แพ็กซ์โลวิด (nirmatrelvir/ritonavir) เป็นสารยับยั้ง CYP3A ที่มีฤทธิ์แรง และอาจเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของยาที่ถูกเมตาบอไลต์โดย CYP3A เป็นหลักได้ ยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A อย่างมีนัยสำคัญและมี

กระบวนการเมตาบอลิซึมรอบแรก (first pass metabolism) ในระดับสูง มีแนวโน้มมากที่สุดต่อการสัมผัสยาที่สูงขึ้นอย่างมากเมื่อให้ยาร่วมกับ nirmatrelvir/ritonavir ดังนั้นจึงห้ามให้ยา nirmatrelvir/ritonavir ร่วมกับยาที่อาศัย CYP3A อย่างมากเพื่อกำจัดยาออกจากร่างกาย 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) และอาจยับยั้งตัวขนส่งยานี้ ritonavir อาจชักนำปฏิกิริยาไกลโคโรนิตเดชันและออกซิเดชันโดย CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 และ CYP2C19 ดังนั้นวิธีเหล่านี้จึงทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของผลิตภัณฑ์ยาบางชนิดเพิ่มขึ้นและอาจส่งผลให้การสัมผัสยาทั่วร่างกายต่อผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวลดลงซึ่งอาจทำให้ผลการรักษาลดลงหรือสั้นลง

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, การเปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
กลุ่มยา alpha ₁ -adrenoreceptor antagonist	↑ อัลฟูโซซิน (alfuzosin)	ความเข้มข้นในพลาสมาของ alfuzosin ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจนำไปสู่ภาวะความดันโลหิตต่ำที่มีอาการรุนแรง ดังนั้นจึงเป็นข้อห้ามใช้ (ดูหัวข้อ 4.3)
	↑ แทมซูลอซิน (tamsulosin)	หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ร่วมกับแพ็กซีโลวิด

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
อนุพันธ์ของ amphetamine	↑ เมทิลเฟนิเดท (methylphenidate), ↑ เด็กซ์แอมเฟตามีน (dexamphetamine)	Ritonavir ในขนาดที่ใช้สำหรับเป็น ยาต้านไวรัสมีแนวโน้มที่จะยับยั้ง CYP2D6 และผลที่ได้คาดว่าจะเพิ่ม ความเข้มข้นของ amphetamine และอนุพันธ์ของสารนี้ แนะนำให้ ตรวจสอบติดตามผลไม่พึงประสงค์อย่าง ระมัดระวังเมื่อให้ยาเหล่านี้ ร่วมกับแพ็กซีโลวิด
ยาระงับปวด	↑ บูพรีนอร์ฟิน (buprenorphine) (57%, 77%), ↑ นอร์บูพรีนอร์ฟิน (norbuprenorphine) (33%, 108%) ↑ เฟนทานิล (fentanyl) ↑ ไฮโดรโคโดน (hydrocodone) ↑ ออกซิโคโดน (oxycodone) ↑ เมเพอริดีน (meperidine)	การเพิ่มขึ้นของระดับ buprenorphine ในพลาสมาและ สารเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของยา ไม่ ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัช พลศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ในประชากรผู้ป่วยที่ไม่ทนต่อ opioid ดังนั้นอาจไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา เมื่อให้ยาสองชนิดนี้ร่วมกัน Ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับ เป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัช จลศาสตร์ยับยั้ง CYP3A4 จึงคาดว่า จะเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของ ยาเหล่านี้ แนะนำให้ตรวจสอบติดตาม ผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์ (รวมถึงภาวะกดการหายใจ) เมื่อให้ fentanyl, hydrocodone, oxycodone หรือ meperidine ร่วม กับแพ็กซีโลวิด หากจำเป็นต้องใช้ยาร่วมกับแพ็กซี โลวิด ให้พิจารณาขนาดยาของยา ระงับปวดชนิดเสพติด และตรวจ ติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในช่วง ระยะเวลาที่สั้น โปรดดูเอกสาร

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↓ เมทาโดน (methadone) (36%, 38%)</p> <p>↓ มอร์ฟีน (morphine)</p>	<p>กำกับยาของยาแต่ละชนิดสำหรับข้อมูลเพิ่มเติม</p> <p>อาจจำเป็นที่จะต้องเพิ่มขนาดยา methadone ขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์เนื่องจากการชักนำให้เกิดปฏิกิริยากูคูโรไนเดชัน ควรพิจารณาปรับขนาดยาตามการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยต่อการรักษาด้วย methadone</p> <p>ระดับ morphine อาจลดลงเนื่องจากการชักนำให้เกิดปฏิกิริยากูคูโรไนเดชัน 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 เป็นสื่อกลาง โดย ritonavir ในขนาดยาที่ใช้</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การเปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↑ อะพาลูทาไมด์ (apalutamide)</p> <p>↑ เซริทีนิบ (ceritinib)</p> <p>↑ ดาซาทีนิบ (dasatinib), ↑ นิโลทีนิบ (nilotinib), ↑ วินคริสทีน (vincristine), ↑ วินบลาสทีน (vinblastine)</p> <p>↑ เอนโคราเฟนิบ (encorafenib)</p>	<p>Apalutamide เป็นสารชักนำ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์ปานกลางถึงแรง และยานี้อาจทำให้มีการสัมผัสกับ nirmatrelvir/ritonavir ลดลงและอาจสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยา นอกจากนี้ ความเข้มข้นในซีรัมของ apalutamide อาจเพิ่มสูงขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ส่งผลให้อาจเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง เช่น อាកการชัก ไม่แนะนำให้ใช้แพ็กซ์โลวิดร่วมกับ apalutamide</p> <p>ความเข้มข้นในซีรัมของ ceritinib อาจเพิ่มสูงขึ้นเนื่องจากการยับยั้ง CYP3A และ P-gp โดย ritonavir ควรใช้ความระมัดระวังในการให้ ceritinib ร่วมกับแพ็กซ์โลวิด โปรดดูเอกสารกำกับยาของ ceritinib สำหรับคำแนะนำในการปรับขนาดยา ควรตรวจติดตามปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่สัมพันธ์กับ ceritinib</p> <p>ความเข้มข้นในซีรัมอาจเพิ่มสูงขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ส่งผลให้อาจมีอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เพิ่มสูงขึ้น</p> <p>ความเข้มข้นในซีรัมของ encorafenib อาจเพิ่มสูงขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ซึ่งอาจทำให้มีความเสี่ยงต่อความเป็นพิษเพิ่มขึ้น รวมถึงความเสี่ยงต่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง เช่น ภาวะ QT interval prolongation ควร</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↑ ฟอสทามาทีนิบ (fostamatinib)</p> <p>↑ อิบรูทีนิบ (ibrutinib)</p> <p>↑ เนราทีนิบ (neratinib)</p>	<p>หลีกเลี่ยงการให้ encorafenib ร่วมกับ ritonavir หากพิจารณาแล้วเห็นว่าประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง และจำเป็นต้องใช้ ritonavir ควรตรวจติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยอย่างรอบคอบ</p> <p>การให้ fostamatinib ร่วมกับ ritonavir อาจเพิ่มการสัมผัสกับ R406 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ของ fostamatinib ส่งผลให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ขึ้นกับขนาดยา เช่น ความเป็นพิษต่อตับ ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะความดันโลหิตสูง หรือท้องเสีย กรณีที่เหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น โปรดดูเอกสารกำกับยาของ fostamatinib สำหรับคำแนะนำในการลดขนาดยา</p> <p>ความเข้มข้นในซีรัมของ ibrutinib อาจเพิ่มสูงขึ้นเนื่องจากการยับยั้ง CYP3A โดย ritonavir ส่งผลให้ความเสี่ยงต่อความเป็นพิษเพิ่มสูงขึ้น รวมถึง tumor lysis syndrome ควรหลีกเลี่ยงการให้ ibrutinib ร่วมกับ ritonavir หากพิจารณาแล้วเห็นว่าประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง และจำเป็นต้องใช้ ritonavir ให้ลดขนาดยา ibrutinib ลงเป็น 140 มิลลิกรัมและตรวจติดตามความเป็นพิษกับผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด</p> <p>ความเข้มข้นในซีรัมอาจเพิ่มสูงขึ้นเนื่องจากการยับยั้ง CYP3A โดย ritonavir ห้ามใช้ neratinib ร่วม</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↑ เวเนโทแคล็กซ์ (venetoclax)</p>	<p>กับแพ็กซีโลวิดเนื่องจากอาจเกิดปฏิกิริยาที่ร้ายแรงและ/หรือเป็นอันตรายถึงชีวิต รวมถึงความเป็นพิษต่อตับ (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>ความเข้มข้นในซีรัมอาจเพิ่มขึ้นเนื่องจากการยับยั้ง CYP3A โดย ritonavir ส่งผลให้ความเสี่ยงต่อ tumor lysis syndrome เพิ่มขึ้นเมื่อเริ่มการให้ยาและในระหว่างระยะปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น (โปรดดูหัวข้อ 4.3 และเอกสารกำกับยาของ venetoclax) สำหรับผู้ป่วยที่เสร็จสิ้นระยะปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นและได้รับ venetoclax ในขนาดยาคงที่ ให้ลดขนาดยา venetoclax ลงอย่างน้อย 75% เมื่อใช้ร่วมกับสารยับยั้ง CYP3A ที่มีฤทธิ์แรง (โปรดดูเอกสารกำกับยาของ venetoclax สำหรับคำแนะนำในการให้ยา)</p>

<p>กลุ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด</p>	<p>↑ เอพิซาแบน (apixaban)</p> <p>↑ ดาบิกาทราน^a (dabigatran) (194%, 233%)</p> <p>↑ ไรวาโรซาแบน (rivaroxaban) (153%, 53%)</p> <p>↑ โวราพาสาร์ (Vorapaxar)</p> <p>วาฟาริน (Warfarin), ↑↓ S-Warfarin (9%, 9%), ↓↔R-Warfarin (33%)</p>	<p>การให้ยายับยั้ง P-gp และยายับยั้ง CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรงร่วมกันเพิ่มระดับของ apixaban ในเลือด และทำให้มีความเสี่ยงสูงขึ้นต่อภาวะเลือดออก ขนาดยาที่แนะนำสำหรับการให้ยา apixaban ร่วมกับแพ็กซีโลวิดนั้นขึ้นอยู่กับขนาดยา apixaban โปรดดูเอกสารกำกับยาของ apixaban สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม</p> <p>มีความเสี่ยงที่สูงขึ้นต่อภาวะเลือดออกจากการใช้ dabigatran ลดขนาดยา dabigatran หรือหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับข้อบ่งชี้ของ dabigatran และการทำงานของไต โปรดดูเอกสารกำกับยาของ apixaban และ dabigatran สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม</p> <p>การยับยั้ง CYP3A และ P-gp ทำให้ระดับในพลาสมาและผลด้านเภสัชพลศาสตร์ของ rivaroxaban เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจนำไปสู่ความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ ritonavir ในผู้ป่วยที่ได้รับ rivaroxaban</p> <p>ความเข้มข้นในซีรัมอาจเพิ่มขึ้นเนื่องจากการยับยั้ง CYP3A โดย ritonavir ไม่แนะนำให้ใช้ vorapaxar ร่วมกับแพ็กซีโลวิด (โปรดดูเอกสารกำกับยาของ vorapaxar)</p> <p>การชักนำ CYP1A2 และ CYP2C9 ทำให้ระดับของ R-warfarin ลดลง ขณะที่พบผลด้านเภสัชจลนศาสตร์เล็กน้อยต่อ S warfarin เมื่อให้</p>
--------------------------------------	--	--

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
		ร่วมกับ ritonavir ระดับ R-warfarin ที่ลดลงอาจนำไปสู่การต้านการแข็งตัวของเลือดลดลง ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจติดตามพารามิเตอร์ด้านการต้านการแข็งตัวของเลือดเมื่อให้ warfarin ร่วมกับ ritonavir
กลุ่มยากันชัก	<p>คาร์บามาเซพีน (carbamazepine)^a</p> <p>ฟีนobarบิทัล (phenobarbital), ฟีนิตอีน (phenytoin), ไพรมิดอน (primidone)</p> <p>↓ ไตวาลโพรเอ็กซ์ (Divalproex), ↓ ลาโมทริจิ้น (lamotrigine)</p>	<p>Carbamazepine เป็นสารชักนำ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรงและยานี้อาจทำให้การสัมผัส nirmatrelvir และ ritonavir ลดลงและอาจสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยา ห้ามใช้ carbamazepine ร่วมกับแพ็กซีโลวิด (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>ห้ามใช้ร่วมกันเนื่องจากอาจสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยาและอาจเกิดการดื้อยา (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>Ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ชักนำปฏิกิริยาออกซิเดชันโดย CYP2C9 และปฏิกิริยากลูโคโรนิเดชัน จึงคาดว่าจะลดความเข้มข้นในพลาสมาของยากันชัก แนะนำให้ตรวจติดตามระดับยาในซีรัมหรือผลการรักษาอย่างระมัดระวังเมื่อให้ยาเหล่านี้ร่วมกับ ritonavir</p>
กลุ่มยาแก้ซึมเศร้า	<p>↑ อะมิทริปไทลีน (amitriptyline), ↑ ฟลูโอซีทีน (fluoxetine), ↑ อิมิพรามีน (imipramine),</p>	Ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับต้านไวรัสมีแนวโน้มที่จะยับยั้ง CYP2D6 และคาดว่าจะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การเปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↑ นอร์ทริปไทลีน (nortriptyline), ↑ พาร็อกซีทีน (paroxetine), ↑ เซอร์ทราลีน (sertraline)</p> <p>↑ เดซิพรามีน (desipramine) (145%, 22%)</p>	<p>imipramine amitriptyline nortriptyline fluoxetine paroxetine หรือ sertraline เพิ่ม สูงขึ้น แนะนำให้ตรวจติดตาม ผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์ อย่างระมัดระวังเมื่อให้ยาเหล่านี้ ร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาที่ใช้ สำหรับต้านไวรัส</p> <p>AUC และ C_{max} ของ 2-ไฮดรอกซีเม ตาบอไลต์ลดลง 15% และ 67% ตามลำดับ แนะนำให้ลดขนาดยา desipramine เมื่อให้ร่วมกับ ritonavir</p>
ยารักษาโรคเกาต์	↑ โคลชิซิน (colchicine)	<p>ความเข้มข้นของ colchicine อาจ เพิ่มสูงขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir มี รายงานอันตรกิริยาระหว่างยาที่เป็น อันตรายถึงชีวิตและทำให้เสียชีวิตใน ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย colchicine และ ritonavir (การ ยับยั้ง CYP3A4 และ P-gp)</p> <p>ห้ามใช้ colchicine ร่วมกับแพ็กซ์ โลวิด (ดูหัวข้อ 4.3)</p>
กลุ่มยาด้านฮิสตามีน (antihistamines)	<p>↑ เฟ็กซ์โซเฟนาดีน (fexofenadine)</p> <p>↑ ลอราทาดีน (loratadine)</p>	<p>Ritonavir อาจปรับเปลี่ยนการขับ fexofenadine ออกจากเซลล์ (efflux) ที่มี P-gp เป็นสื่อกลางเมื่อ ให้ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่ม คุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ ส่งผลให้ความเข้มข้นของ fexofenadine เพิ่มสูงขึ้น</p> <p>Ritonavir ในขนาดยาที่เป็นสารเพิ่ม คุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ยับยั้ง CYP3A และคาดว่าจะส่งผลให้ความ</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
		เข้มข้นในพลาสมาของ loratadine เพิ่มขึ้น แนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อให้ loratadine ร่วมกับ ritonavir
กลุ่มยาด้านการติดเชื้อ	<p>↑ ฟูซิดิก แอซิด (fusidic acid)</p> <p>↑ ไรฟาบูทีน (rifabutin) (4 เท่า, 2.5 เท่า)</p> <p>↑ เมตาบอไลต์ 25-โอ-ดีอะเซทิล ไรฟาบูทีน (25-O-desacetyl rifabutin metabolite) (38 เท่า, 16 เท่า)</p> <p>ไรแฟมพิซิน (rifampicin)</p> <p>↓ วอริโคนาโซล (voriconazole) (39%, 24%)</p>	<p>เป็นไปได้ว่าการให้ร่วมกับ ritonavir จะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของทั้ง fusidic acid และ ritonavir เพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงห้ามใช้ยาสองชนิดนี้ร่วมกัน (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>เนื่องจาก AUC ของ rifabutin เพิ่มขึ้นอย่างมาก อาจลดขนาดยา rifabutin เป็น 150 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อสัปดาห์เมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติต้านเกล็ดชงลนศาสตร์</p> <p>Rifampicin เป็นสารชักนำ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรงและยานี้อาจทำให้การสัมผัสกับ nirmatrelvir/ritonavir ลดลงและอาจสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยา ห้ามใช้ rifampicin ร่วมกับแพ็กซ์โลวิด (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>ควรหลีกเลี่ยงการให้ voriconazole ร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติต้านเกล็ดชงลนศาสตร์ ยกเว้นการประเมินประโยชน์/ความเสี่ยงต่อผู้ป่วยแสดงเหตุผลอันสมควรของการใช้ voriconazole</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การเปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↑ คีโตโคนาโซล (ketoconazole) (3.4 เท่า, 55%)</p> <p>↑ ไอทราโคนาโซล (itraconazole)^a,</p> <p>↑ อิริโทรมัยซิน (erythromycin)</p> <p>↓ อะโทวาควอน (atovaquone)</p> <p>↑ เบดาควิลีน (bedaquiline)</p>	<p>Ritonavir ยับยั้งเมตาบอลิซึมของ ketoconazole ที่มี CYP3A เป็นตัวกลาง เนื่องจากอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับทางเดินอาหารและตับ ควรพิจารณาลดขนาดยา ketoconazole เมื่อให้ร่วมกับ ritonavir</p> <p>Ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติต้านเภสัชจลนศาสตร์ยับยั้ง CYP3A4 และคาดว่าจะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ itraconazole และ erythromycin เพิ่มขึ้น แนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อให้ itraconazole หรือ erythromycin ร่วมกับ ritonavir</p> <p>Ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติต้านเภสัชจลนศาสตร์ชักนำปฏิกิริยากลูโคโรนิเดชัน จึงคาดว่าจะลดความเข้มข้นในพลาสมาของ atovaquone แนะนำให้ตรวจติดตามระดับยาในซีรัมหรือผลการรักษาอย่างระมัดระวังเมื่อให้ atovaquone ร่วมกับ ritonavir</p> <p>ไม่มีการศึกษาอันตรกิริยากับ ritonavir เพียงตัวเดียว เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ bedaquiline ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกัน กรณีที่ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง การ</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>ดีลามานิท (delamanid)</p> <p>โรฟาเพนทีน (rifapentine)</p> <p>↑ คลาริโทรมัยซิน (clarithromycin (77%, 31%))</p>	<p>ให้ bedaquiline ร่วมกับ ritonavir ต้องดำเนินการด้วยความระมัดระวัง แนะนำให้ตรวจติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจและตรวจติดตามระดับ transaminases (โปรตดูเอกสาร กำกับยาของ 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 เพิ่มขึ้น 30% เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิด QTc prolongation ที่สัมพันธ์กับ DM-6705 หากพิจารณาแล้วว่าจำเป็นต้องให้ delamanid ร่วมกับ ritonavir แนะนำให้ตรวจติดตาม ECG บ่อยครั้งตลอดช่วงการรักษาด้วย delamanid (ดูหัวข้อ 4.4 และเอกสารกำกับยาของ delamanid)</p> <p>อาจทำให้การสัมผัสยา nirmatrelvir/ritonavir ลดลงและอาจสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยา หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ร่วมกับแพ็กซีโลวิด</p> <p>เนื่องจากช่วงการรักษาที่กว้างของ clarithromycin ไม่จำเป็นต้องลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของ</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↓ 14-โอเอช คลาริโทรมัยซิน เมตาบอไลต์ (14-OH clarithromycin metabolite) (100%, 99%)</p> <p>ซัลฟาเมโทกซาโซล/ไตรเมโทพริม (sulfamethoxazole /trimethoprim)</p>	<p>ไตปกติ ไม่ควรให้ clarithromycin ที่ขนาดยามากกว่า 1 กรัมต่อวัน ร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติต้านเภสัชจลนศาสตร์ สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง ควรลดขนาดยาลง 50% ห้ามใช้ แพ็กซีโลวิดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.2 และ 4.3)</p> <p>ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงขนาดยา sulfamethoxazole/trimethoprim ในระหว่างการรักษาร่วมกับ ritonavir</p>
<p>กลุ่มยาด้านเอชไอวีกลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส (anti-HIV protease inhibitors)</p>	<p>↑ อะทาซานาเวียร์ (atazanavir) (86%, 11 เท่า)</p> <p>↑ ดารูนาเวียร์ (darunavir) (14 เท่า)</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>กลุ่มยาด้านเอชไอวี</p>	<p>↑ เอฟฟาไวเรนซ์ (efavirenz) (21%)</p>	<p>พบความถี่ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เพิ่มสูงขึ้น (เช่น เวียนศีรษะ คลื่นไส้ ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน) และความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ระดับเอนไซม์ตับเพิ่ม)</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การเปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↑ มาราวีรอก (maraviroc) (161%, 28%)</p> <p>↓ ซิโดวูดีน (zidovudine) (25%, ตรวจไม่พบ)</p>	<p>สูงขึ้น) เมื่อให้ efavirenz ร่วมกับ ritonavir</p> <p>Ritonavir เพิ่มระดับของ maraviroc ในซีรัมซึ่งเป็นผลมาจากการยับยั้ง CYP3A อาจให้ maraviroc ร่วมกับ ritonavir เพื่อเพิ่มการสัมผัสยา maraviroc สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม โปรดดูข้อมูลเอกสารกำกับยาของ maraviroc</p> <p>Ritonavir อาจชักนำปฏิกิริยากลุ่มโครโมเคนซินของ zidovudine ส่งผลให้ระดับของ zidovudine ลดลงเล็กน้อย</p> <p>ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงขนาดยา</p>
กลุ่มยาต้านอาการทางจิต	<p>↑ ลูราซิโดน (Lurasidone),</p> <p>↑ พิโมไซด์ (pimozide)</p> <p>↑ ควีไทอะปีน (quetiapine)</p> <p>↑ โคลซาปีน (clozapine)</p>	<p>เนื่องจากการยับยั้ง CYP3A โดย ritonavir คาดว่าความเข้มข้นของ lurasidone และ pimozide จะเพิ่มขึ้น ห้ามให้ร่วมกับ lurasidone และ pimozide (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>เนื่องจากการยับยั้ง CYP3A โดย ritonavir คาดว่าความเข้มข้นของ quetiapine จะเพิ่มขึ้น ห้ามให้แพ็กซ์ โคลวิดร่วมกับ quetiapine เนื่องจากอาจเพิ่มความเป็นพิษจาก quetiapine (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>หากจำเป็นต้องให้ยาร่วมกัน ให้พิจารณาลดขนาดยา clozapine และตรวจติดตามปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<ul style="list-style-type: none"> ↑ ฮาโลเพอริดอล (haloperidol), ↑ ริสเพอริโดน (risperidone), ↑ ไทโอริดาซีน (thioridazine) 	Ritonavir น่าจะยับยั้ง CYP2D6 และด้วยเหตุนี้จึงคาดว่าความเข้มข้นของ haloperidol, risperidone และ thioridazine จะเพิ่มสูงขึ้น แนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับขนาดยาด้านไวรัสของ ritonavir
ยารักษาโรคต่อมลูกหมากโต	<ul style="list-style-type: none"> ↑ ซิโลโดซิน (silodosin) 	ห้ามใช้ร่วมกันเนื่องจากอาจเกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า (ดูหัวข้อ 4.3)
ยากลุ่ม calcium channel antagonist	<ul style="list-style-type: none"> ↑ แอมโลดิพีน (amlodipine), ↑ ดิลไทอะเซม (diltiazem), ↑ ไนเฟดิพีน (nifedipine), ↑ เวอราพามิล (verapamil) 	Ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์หรือยาด้านไวรัสยับยั้ง CYP3A4 และอาจส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของยากลุ่ม calcium channel antagonists เพิ่มสูงขึ้น แนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อให้ยาเหล่านี้ร่วมกับ ritonavir
ยารักษาโรคทางหัวใจและหลอดเลือด	<ul style="list-style-type: none"> ↑ อีพลีรีโนน (eplerenone) ↑ ไอวาบราดีน (ivabradine) ↑ อะลิสคีเรน (aliskiren), ↑ ทิกาเกรลอร์ (ticagrelor), ↑ โวราพาสาร์ (vorapaxar) 	<p>ห้ามให้ยาร่วมกับ eplerenone เนื่องจากอาจเกิดภาวะโพแทสเซียมสูง (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>ห้ามให้ยาร่วมกับ ivabradine เนื่องจากอาจเกิดหัวใจเต้นช้าผิดปกติหรือการรบกวนการนำสัญญาณไฟฟ้า (conduction disturbances) (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>หลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกับแฟ็กซ์โลวิด</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↓ โคลพิโดเกรล (clopidogrel)</p> <p>↑ ซิลอสทาซอล (cilostazol)</p>	<p>การให้ยาร่วมกันน่าจะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ของ clopidogrel ลดลง</p> <p>แนะนำให้ปรับขนาดยา cilostazol โปรดดูเอกสารกำกับยาของ cilostazol สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม</p>
<p>ยากอร์ติโคสเตอรอยด์ที่ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A เป็นส่วนใหญ่</p>	<p>↑ เบต้าเมทาโซน (betamethasone),</p> <p>↑ บudesonide (budesonide),</p> <p>↑ ciclesonide (ciclesonide),</p> <p>↑ fluticasone (fluticasone),</p> <p>↑ methylprednisolone (methylprednisolone),</p> <p>↑ mometasone (mometasone),</p> <p>↑ triamcinolone (triamcinolone)</p> <p>↑ dexamethasone (dexamethasone)</p>	<p>การให้ยาร่วมกับยากอร์ติโคสเตอรอยด์ (ทุกวิธีการใช้ยา) ซึ่งยับยั้ง CYP3A ที่มีฤทธิ์แรงทำให้การสัมผัสยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ สามารถทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการ Cushing's syndrome และการกดต่อมหมวกไตที่เพิ่มสูงขึ้น อย่างไรก็ตาม ความเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการ Cushing's syndrome และการกดต่อมหมวกไตที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยับยั้ง CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรงในระยะสั้นนั้นอยู่ในระดับต่ำ</p> <p>ควรพิจารณาใช้ยากอร์ติโคสเตอรอยด์ทางเลือก รวมถึงเบโคลเมทาโซน (beclomethasone) และเพรดนิโซน (prednisone)</p> <p>Ritonavir ในขนาดยาที่ใช้เป็นสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์หรือเป็นยาด้านไวรัสออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A และด้วยเหตุนี้จึงคาดว่าจะเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของ dexamethasone แนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อให้ dexamethasone ร่วมกับ ritonavir</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
ยากอร์ติโคสเตอรอยด์	↑ เพรดนิโซโลน (prednisolone) (28%, 9%)	แนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษา และผลไม่พึงประสงค์อย่าง ระมัดระวังเมื่อให้ prednisolone ร่วมกับ ritonavir ค่า AUC ของ เมตาบอไลต์ของ prednisolone เพิ่มสูงขึ้น 37% และ 28% หลังจาก ให้ยา ritonavir เป็นเวลา 4 และ 14 วัน ตามลำดับ
ยากลุ่ม cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiators	ลูมาคาฟตอร์ (lumacaftor)/ ไอวากาฟตอร์ (ivacaftor) ↑ ไอวากาฟตอร์ (ivacaftor), ↑ อีเล็กซาคาฟตอร์ (elexacaftor)/ เทซากาฟตอร์ (tezacaftor)/ ไอวากาฟตอร์ (ivacaftor), ↑ เทซากาฟตอร์ (tezacaftor)/ ไอวากาฟตอร์ (ivacaftor)	ห้ามใช้ยาร่วมกันเนื่องจากอาจ สูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยา และอาจเกิดการดื้อยา (ดูหัวข้อ 4.3) ลดขนาดยาเมื่อให้ร่วมกับแพ็กซ์โลวิด โปรดดูเอกสารกำกับยาของยาแต่ละ ชนิดสำหรับข้อมูลเพิ่มเติม
ยากลุ่ม dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitors	↑ แซกซากลลิปติน (saxagliptin)	แนะนำให้ปรับขนาดยา saxagliptin โปรดดูเอกสารกำกับยาของ saxagliptin สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม
ยากลุ่ม endothelin antagonists	↑ โบเซนแทน (bosentan)	การให้ bosentan ร่วมกับ ritonavir อาจเพิ่ม C _{max} และ AUC ของ bosentan ในภาวะที่ระดับยาคงที่
อนุพันธ์ของเออร์กอต (ergot)	↑ ไดไฮโดรเออร์โกตามีน (dihydroergotamine), ↑ เออร์โกโนวิน (ergonovine), ↑ เออร์โกตามีน (ergotamine), ↑ เมทิลเออร์โกโนวิน (methylegonovine)	มีแนวโน้มว่าการให้ร่วมกับ ritonavir จะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมา ของอนุพันธ์ของเออร์กอตเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงเป็นข้อห้ามใช้ (ดูหัวข้อ 4.3)
กลุ่มยาด้านไวรัส ตัวออกฤทธิ์ที่ออกฤทธิ์โดยตรง (HCV direct acting antivirals)	↑ เกลแค็บพรีเวียร์/พิเบรนต์าส เวียร์ (glecaprevir/pibrentasvir)	ความเข้มข้นในซีรัมอาจเพิ่มขึ้น เนื่องจากการยับยั้ง P-gp, BCRP และ OATP1B โดย ritonavir ต้อง

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
		<p>หลีกเลี่ยงการใช้ glecaprevir/pibrentasvir ร่วมกับแพ็กซีโลวิดเนื่องจากมีความเสี่ยงที่ระดับ ALT จะเพิ่มสูงขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับการสัมผัสกับ glecaprevir ที่เพิ่มสูงขึ้น</p>
<p>ยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors</p>	<p>↑ โลวาสแตติน (lovastatin), ↑ ซิมวาสแตติน (simvastatin)</p> <p>↑ อะทอร์วาสแตติน (atorvastatin), ↑ โรซิวาสแตติน (rosuvastatin)</p> <p>↑ ฟลูวาสแตติน (fluvastatin), ↑ พรราวาสแตติน (pravastatin)</p>	<p>เนื่องจากความเข้มข้นของ lovastatin และ simvastatin ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจทำให้ผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะเกิดความผิดปกติต่อเซลล์กล้ามเนื้อ (myopathy) รวมถึงภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) ห้ามใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับ ritonavir (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>หยุดใช้ lovastatin และ simvastatin เป็นเวลาอย่างน้อย 12 ชั่วโมงก่อนเริ่มใช้แพ็กซีโลวิด ในระหว่างช่วง 5 วันที่ทำการรักษาด้วยแพ็กซีโลวิด และเป็นเวลา 5 วันหลังจากสิ้นสุดการรักษาด้วยแพ็กซีโลวิดแล้ว</p> <p>ให้พิจารณาระงับการใช้ atorvastatin และ rosuvastatin ชั่วคราวในระหว่างที่รักษาด้วยแพ็กซีโลวิด ไม่จำเป็นต้องระงับการใช้ atorvastatin และ rosuvastatin ก่อนหรือหลังการรักษาด้วยแพ็กซีโลวิด</p> <p>เมตาบอลิซึมของ pravastatin และ fluvastatin ไม่ขึ้นกับ CYP3A และไม่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยากับ ritonavir กรณีมีบ่งชี้ของการรักษา</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
		ด้วย HMG-CoA reductase inhibitor แนะนำให้ใช้ pravastatin หรือ fluvastatin
กลุ่มยาคุมกำเนิดชนิดมีฮอร์โมน	↓เอthinylestradiol (ethinylestradiol) (40%, 32%)	เนื่องจากความเข้มข้นของ ethinylestradiol ลดลง ควรพิจารณาใช้วิธีการคุมกำเนิดชนิดไม่มีฮอร์โมนอื่น ๆ หรือวิธีการคุมกำเนิดแบบใช้สิ่งกีดขวางในระหว่างช่วง 5 วันที่ทำการรักษาด้วยแพ็กซ์โลวิด และจนกว่าจะมีประจำเดือนหนึ่งรอบหลังจากที่หยุดใช้แพ็กซ์โลวิดแล้ว มีแนวโน้มว่า ritonavir จะเปลี่ยนแปลงรูปแบบของภาวะเลือดออกในมดลูกและลดประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดที่มี estradiol เป็นส่วนประกอบ
กลุ่มยากดภูมิคุ้มกัน	<p>↑ โวโคลสปอริน (voclosporin)</p> <p>ยากกลุ่ม calcineurin inhibitors: ↑ไซโคลสปอริน (cyclosporine), ↑ทาโครลิมัส (tacrolimus)</p> <p>ยากกลุ่ม mTOR inhibitors: ↑เอเวอโรลิมัส (everolimus), ↑ไซโรลิมัส (sirolimus)</p>	<p>ห้ามใช้ยาร่วมกันเนื่องจากอาจเกิดความเป็นพิษต่อไตเฉียบพลัน และ/หรือเรื้อรัง (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>หลีกเลี่ยงการใช้ยากกลุ่ม calcineurin inhibitors ร่วมกับยากกลุ่ม mTOR inhibitors ในระหว่างการรักษาด้วยแพ็กซ์โลวิด</p> <p>แนะนำให้ปรับขนาดยากดภูมิคุ้มกัน และตรวจติดตามความเข้มข้นของยากดภูมิคุ้มกันและปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับยากดภูมิคุ้มกันอย่างใกล้ชิดและสม่ำเสมอ ในระหว่างและหลังการรักษาด้วยแพ็กซ์โลวิด โปรดดูเอกสารกำกับยาของยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิดและแนวทางปฏิบัติฉบับล่าสุดสำหรับข้อมูลเพิ่มเติม และขอคำปรึกษาจาก</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
		ผู้เชี่ยวชาญจากกลุ่มสหสาขาวิชาชีพ (ดูหัวข้อ 4.4)
ยากลุ่ม janus kinase (JAK) inhibitors	↑ โทฟาซิทีนิบ (tofacitinib) ↑ ยูปาดาคิทีนิบ (upadacitinib)	แนะนำให้ปรับขนาดยา tofacitinib โปรดดูเอกสารกำกับยาของ tofacitinib สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม ขนาดยาที่แนะนำสำหรับการให้ยา upadacitinib ร่วมกับแพ็กซีโลวิด ขึ้นอยู่กับข้อบ่งใช้ของ upadacitinib โปรดดูเอกสารกำกับยาของ upadacitinib สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม
ยากลุ่ม long-acting Beta-adrenoceptor agonists	↑ ซัลเมเทอร์อล (salmeterol)	Ritonavir ออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และด้วยเหตุนี้จึงคาดว่าความเข้มข้น ในพลาสมาของ salmeterol จะเพิ่ม สูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัด ดังนั้นให้ หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับแพ็กซีโลวิด
ยากลุ่ม microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitors	↑ โลมิตาไพด์ (lomitapide)	สารยับยั้ง CYP3A4 เพิ่มการสัมผัส lomitapide โดยสารยับยั้งที่มีฤทธิ์ แรงจะเพิ่มการได้รับยาประมาณ 27 เท่า เนื่องจากการยับยั้ง CYP3A โดย ritonavir คาดว่าความเข้มข้นของ lomitapide จะเพิ่มสูงขึ้น ห้ามใช้ แพ็กซีโลวิดร่วมกับ lomitapide เนื่องจากอาจเกิดความเป็นพิษต่อดับ และปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ในระบบ ทางเดินอาหาร (ดูเอกสารกำกับยา ของ lomitapide) (ดูหัวข้อ 4.3)
ยารักษาโรคไมเกรน	↑ อีลิตริปแทน (eletriptan)	ห้ามให้ยา eletriptan ภายใน 72 ชั่วโมงเป็นอย่างน้อยที่สุดหลังใช้ แพ็กซีโลวิดเนื่องจากอาจเกิดปฏิกิริยา ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง รวมถึง เหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง (ดูหัวข้อ 4.3)

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↑ ยูโบรจีแพนท (ubrogepant)</p> <p>↑ ริเมจีแพนท (rimegepant)</p>	<p>ห้ามให้ยา ubrogepant ร่วมกับแพ็กซีโลวิดเนื่องจากอาจเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ร้ายแรง (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับแพ็กซีโลวิด</p>
ยากลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonists	↑ ไฟน์เรโนน (finerenone)	ห้ามให้ยาร่วมกันเนื่องจากอาจเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ร้ายแรง รวมถึง ภาวะโพแทสเซียมสูง ความดันโลหิตต่ำ และภาวะโซเดียมต่ำ (ดูหัวข้อ 4.3)
ยากลุ่ม muscarinic receptor antagonists	↑ ดาริเฟนาซิน (darifenacin)	ขนาดยาต่อวันของ darifenacin ไม่ควรเกิน 7.5 มิลลิกรัมเมื่อให้ร่วมกับแพ็กซีโลวิด โปรดดูเอกสารกำกับยาของ darifenacin สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม
ยารักษาโรคทางระบบประสาทและจิตเวช (neuropsychiatric Agents)	<p>↑ ซูโวแรกซ์แซน (suvorexant)</p> <p>↑ อะริพิพราโซล (aripiprazole),</p> <p>↑ เบรกซ์พิพราโซล (brexipiprazole),</p> <p>↑ คาริพราซีน (cariprazine),</p> <p>↑ ไอโลเพอริโดน (iloperidone),</p> <p>↑ ลูมาเทเพอร์โรน (lumateperone),</p> <p>↑ พิวาแวนเซอร์ริน (pimavanserin)</p>	<p>หลีกเลี่ยงการใช้ suvorexant ร่วมกับแพ็กซีโลวิด</p> <p>แนะนำให้ปรับขนาดยา aripiprazole, brexpiprazole, cariprazine, iloperidone, lumateperone และ pimavanserin โปรดดูเอกสารกำกับยาของยาแต่ละชนิดสำหรับข้อมูลเพิ่มเติม</p>
ยายับยั้ง PDE5 (ยารักษาภาวะเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ)	<p>↑ เอวานาฟิล (avanafil) (13 เท่า, 2.4 เท่า)</p> <p>↑ ซิลเดนาฟิล (sildenafil) (11 เท่า, 4 เท่า),</p>	<p>ห้ามใช้ avanafil ร่วมกับแพ็กซีโลวิด (ดูหัวข้อ 4.3) เพราะยังไม่ทราบแน่ชัดถึงสูตรการให้ยา avanafil ที่มีความปลอดภัยและมีประสิทธิผล</p> <p>แนะนำให้ปรับขนาดยาสำหรับการใช้ sildenafil หรือ tadalafil ร่วมกับแพ็กซีโลวิด</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↑ ทาดาลาฟิล (tadalafil) (124%, ↔)</p> <p>↑ วาร์เดนาฟิล (vardenafil) (49 เท่า, 13 เท่า)</p>	<p>ควรใช้ sildenafil หรือ tadalafil ในการรักษาภาวะเสื่อมสมรรถภาพทางเพศร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาต้านไวรัสหรือสารเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ด้วยความระมัดระวัง และเพิ่มการตรวจติดตามปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ ขนาดยา sildenafil ไม่ควรเกิน 25 มิลลิกรัม ใน 48 ชั่วโมง และควรปรับลดขนาดยา tadalafil ลงไปเป็นขนาดยาที่ไม่เกิน 10 มิลลิกรัม ทุก 72 ชั่วโมง โปรดดูเอกสารกำกับยาของยาแต่ละชนิดสำหรับข้อมูลเพิ่มเติม</p> <p>ห้ามใช้ vardenafil ร่วมกับแฟ็กซ์โลวิด (ดูหัวข้อ 4.3)</p>
ยากลุ่ม PDE5 inhibitors (ยารักษาภาวะความดันโลหิตสูงในปอด)	<p>↑ ซิลเดนาฟิล (sildenafil) (Revatio®)</p> <p>↑ ทาดาลาฟิล (tadalafil) (Adcirca®)</p>	<p>ห้ามใช้ยา sildenafil ร่วมกับแฟ็กซ์โลวิดเนื่องจากอาจเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ sildenafil รวมถึงความผิดปกติด้านการมองเห็น ความดันโลหิตต่ำ อวัยวะเพศชายแข็งตัวเป็นเวลานาน และหมดสติ (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>หลีกเลี่ยงการใช้ tadalafil ร่วมกับแฟ็กซ์โลวิด</p>
ยากลุ่ม sGC stimulators (ยารักษาภาวะความดันโลหิตสูงในปอด)	↑ ไรโอซิกวอท (riociguat)	แนะนำให้ปรับขนาดยา riociguat โปรดดูเอกสารกำกับยาของ riociguat สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม
ยากลุ่ม opioid antagonists	↑ นาลอกซิกอล (naloxegol)	ห้ามใช้ร่วมกันเนื่องจากอาจเกิดอาการถอนยาโอปิออยด์ (ดูหัวข้อ 4.3)
กลุ่มยาระงับประสาท/ยานอนหลับ	↑ มิดาโซแลม (midazolam)	Midazolam ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่ การให้

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การ เปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>ชนิดรับประทาน (1430%, 368%) และฉีด</p> <p>↑ ไตรอาโซแลม (triazolam) (> 20-เท่า, 87%)</p>	<p>ร่วมกับแพ็กซีโลวิดอาจทำให้ความเข้มข้นของ midazolam เพิ่มสูงขึ้นอย่างมาก คาดว่าความเข้มข้นในพลาสมาของ midazolam จะเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ midazolam ชนิดรับประทาน ดังนั้นไม่ควรให้แพ็กซีโลวิดร่วมกับ midazolam ชนิดรับประทาน (ดูหัวข้อ 4.3) ในขณะที่เดียวกันควรระมัดระวังในการให้แพ็กซีโลวิดร่วมกับ midazolam ชนิดฉีด ข้อมูลจากการใช้ midazolam ชนิดฉีดร่วมกับ protease inhibitors ชนิดอื่น ๆ พบการเพิ่มขึ้นของระดับ midazolam ในพลาสมาที่เป็นไปได้ 3 – 4 เท่า กรณีที่จะให้แพ็กซีโลวิดร่วมกับ midazolam ชนิดฉีด ควรดำเนินการในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติ (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, การเปลี่ยนแปลง C _{max})	ความเห็นทางคลินิก
	<p>↑ อัลปราโซแลม (alprazolam) (2.5 เท่า, ↔)</p> <p>↑ บุสไพโรน (buspirone), ↑ คลอนาซีแพม (clonazepam), ↑ คลอราซีเพต (clorazepate), ↑ ไดอะซีแพม (diazepam), ↑ แอสตาโซแลม (estazolam), ↑ ฟลูราซีแพม (flurazepam)</p> <p>↑ โซลพิเด็ม (zolpidem) (28%, 22%)</p>	<p>เมตาบอลิซึมของ alprazolam ถูกยับยั้งหลังจากเริ่มให้ ritonavir ควรดำเนินการด้วยความระมัดระวังในช่วงวันแรก ๆ ของการให้ alprazolam ร่วมกับ ritonavir ในขนาดยาที่ใช้สำหรับต้านไวรัสหรือสำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติต้านเภสัชจลนศาสตร์ ก่อนที่จะมีการชักนำให้เกิดเมตาบอลิซึมของ alprazolam</p> <p>Ritonavir ในขนาดที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มคุณสมบัติต้านเภสัชจลนศาสตร์หรือสำหรับต้านไวรัส ยับยั้ง CYP3A และคาดว่าจะส่งผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ buspirone, clonazepam, clorazepate, diazepam, estazolam, และ flurazepam เพิ่มขึ้น อาจจำเป็นต้องลดขนาดยาของยาเหล่านี้ลงเมื่อให้ยาร่วมกับแพ็กซ์โลวิด และแนะนำให้ตรวจติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์อย่างระมัดระวังเมื่อให้ร่วมกับแพ็กซ์โลวิด</p> <p>อาจให้ zolpidem ร่วมกับ ritonavir โดยมีการตรวจติดตามอย่างระมัดระวังสำหรับผลด้านการระงับประสาทที่มากเกินไป</p>
<p>ยากลุ่ม serotonin receptor 1A agonists/ serotonin receptor 2A antagonists</p>	<p>↑ ฟลิแบนเซริน (flibanserin)</p>	<p>ห้ามให้ยาร่วมกันเนื่องจากอาจเกิดความดันโลหิตต่ำ หมดสติ และการกดระบบประสาทส่วนกลาง (ดูหัวข้อ 4.3)</p>

ตารางที่ 2: อันตรกิริยาต่อยาอื่น ๆ และอันตรกิริยารูปแบบอื่น ๆ

กลุ่มยา	ยาที่อยู่ในกลุ่ม (การเปลี่ยนแปลง AUC, การเปลี่ยนแปลง C_{max})	ความเห็นทางคลินิก
ยาเลิกบุหรี	↓ บูโพรโพนอน (bupropion) (22%, 21%)	Bupropion ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP2B6 เป็นหลัก คาดว่าการให้ bupropion ร่วมกับ ritonavir ในขนาดที่ให้ซ้ำ ๆ จะลดระดับของ bupropion โดยคาดว่าจะเป็ผลจากการชักนำเมตาบอลิซึมของ bupropion อย่างไรก็ตาม เนื่องจากพบว่า ritonavir ยับยั้ง CYP2B6 ในหลอดทดลอง จึงไม่ควรให้ bupropion เกินขนาดยาที่แนะนำ ในทางตรงกันข้ามกับการให้ ritonavir ในระยะยาว ไม่มีอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญกับ bupropion หลังการให้ ritonavir ขนาดยาต่ำ ในระยะสั้น (200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง เป็นเวลา 2 วัน) ซึ่งชี้ให้เห็นว่าความเข้มข้นของ bupropion ที่ลดลงอาจเริ่มเกิดในหลายวัน หลังจากเริ่มให้ ritonavir ร่วมด้วย
การบำบัดทดแทนฮอร์โมนไทรอยด์	เลโวไทรอกซีน (levothyroxine)	มีการรายงานหลังวางจำหน่ายในเรื่องความเป็นไปได้ที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างผลิตภัณฑ์ที่มี ritonavir เป็นส่วนประกอบกับ levothyroxine ควรตรวจติดตาม thyroid-stimulating hormone (TSH) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย levothyroxine อย่างน้อยในเดือนแรกหลังจากเริ่มและ/หรือสิ้นสุดการรักษาด้วย ritonavir
ยากลุ่ม vasopressin receptor antagonists	↑ โทลแวปแทน (tolvaptan)	ห้ามให้ยาร่วมกันเนื่องจากอาจเกิดภาวะขาดน้ำ ปริมาตรเลือดน้อย และภาวะโพแทสเซียมสูง (ดูหัวข้อ 4.3)

คำย่อ: ALT=อะลานีน อะมิโนทรานสเฟอเรส, AUC= พื้นที่ใต้กราฟ; C_{max} = ความเข้มข้นสูงสุด

a. ข้อ 5.2 การศึกษาอันตรกิริยาที่ดำเนินการด้วย nirmatrelvir/ritonavir

4.6 ภาวะเจริญพันธุ์ การใช้ในสตรีมีครรภ์ และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีในวัยที่สามารถมีบุตรได้/การคุมกำเนิดในเพศชายและหญิง

ยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์เกี่ยวกับการใช้แพ็กซ์โลวิดในระหว่างตั้งครรภ์ที่บ่งบอกความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องจากยาต่อผลที่ไม่พึงประสงค์ต่อการพัฒนาการ สตรีในวัยที่สามารถมีบุตรได้ควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในระหว่างการรักษาด้วยแพ็กซ์โลวิด

การใช้ ritonavir อาจลดประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม ผู้ป่วยที่ใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมควรได้รับคำแนะนำให้ใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นที่มีประสิทธิภาพหรือวิธีการคุมกำเนิดแบบใช้สิ่งกีดขวางเพิ่มเติมร่วมด้วยในระหว่างการรักษาและจนกระทั่งหลังจากรอบเดือนมาครบหนึ่งรอบหลังจากหยุดแพ็กซ์โลวิด (ดูหัวข้อ 4.5)

สตรีมีครรภ์

มีข้อมูลที่จำกัดจากการใช้แพ็กซ์โลวิดในสตรีมีครรภ์ ควรใช้แพ็กซ์โลวิดในระหว่างการตั้งครรภ์หากประโยชน์ที่อาจได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับแม่และทารกในครรภ์เท่านั้น

ข้อมูลจากสัตว์จากการใช้ nirmatrelvir ได้แสดงให้เห็นถึงความเป็นพิษทางพัฒนาการในกระต่าย (น้ำหนักตัวของตัวอ่อนในท้องต่ำลง) แต่ไม่พบในหนูขาว ไม่พบว่ามีผลที่เกี่ยวข้องกับ nirmatrelvir ในแง่ของกายวิภาคศาสตร์ของตัวอ่อนในท้องหรือความอยู่รอดของเอ็มบริโอ-ตัวอ่อนในท้องในทุกขนาดยาที่ได้ทดสอบในการศึกษาความเป็นพิษทางพัฒนาการในเอ็มบริโอ-ตัวอ่อนในท้องของหนูขาวหรือกระต่าย ไม่มีผลที่ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ nirmatrelvir ในการศึกษาพัฒนาการก่อนและหลังคลอดในหนูขาว (ดูหัวข้อ 5.3)

สตรีมีครรภ์จำนวนมาก (ทารกที่เกิดมีชีพ 6,100 ราย) ได้รับยา ritonavir ในระหว่างตั้งครรภ์ จากสตรีเหล่านี้ทารกที่เกิดมีชีพ 2,800 รายได้สัมผัสยาในระหว่างช่วงการตั้งครรภ์ไตรมาสแรก ข้อมูลเหล่านี้ส่วนใหญ่แล้วอ้างถึงการสัมผัสที่มีการใช้ ritonavir เป็นการรักษาแบบผสม และไม่ใช้ขนาดยา ritonavir ที่ให้ผลการรักษา แต่เป็นขนาดยาที่ต่ำกว่า ซึ่งใช้เป็นตัวเพิ่มเภสัชจลนศาสตร์สำหรับสารยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอสอื่น ๆ โดยมีขนาดยา ritonavir ที่ใกล้เคียงกับขนาดยาที่ใช้สำหรับ nirmatrelvir/ritonavir ข้อมูลเหล่านี้บ่งชี้ว่าไม่มีการเพิ่มสูงขึ้นของอัตราความพิการแต่กำเนิดเมื่อเทียบกับอัตราต่าง ๆ ที่ได้สังเกตพบในระบบการเฝ้าระวังความพิการแต่กำเนิดในประชากร ข้อมูลในสัตว์ของ ritonavir ได้แสดงให้เห็นถึงความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ 5.3)

การให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์เกี่ยวกับการใช้แพ็กซ์โลวิดในระหว่างการให้นมบุตร

ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า nirmatrelvir ถูกขับออกมาในน้ำนมของมนุษย์หรือสัตว์ และมีผลต่อทารกแรกเกิด/ทารกที่ดื่มนมแม่ หรือมีผลต่อการผลิตน้ำนมหรือไม่ ข้อมูลที่มีจำกัดที่ถูกเผยแพร่รายงานว่าพบ ritonavir ในน้ำนมของมนุษย์ ไม่มีข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับผลของ ritonavir ที่มีต่อทารกแรกเกิด/ทารกที่ดื่มนมแม่ หรือผลของยาที่มีต่อการ

ผลิตภัณฑ์นี้ จึงไม่สามารถตัดความเสี่ยงที่มีต่อทารกแรกเกิด/ทารกออกไปได้ ควรหยุดให้นมบุตรในระหว่างการรักษาด้วยแพ็กซ์โลวิดและเป็นเวลา 7 วันหลังจากใช้แพ็กซ์โลวิดครั้งสุดท้าย

การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์เกี่ยวกับผลของแพ็กซ์โลวิดต่อการเจริญพันธุ์ ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของ nirmatrelvir ต่อการเจริญพันธุ์ในมนุษย์ nirmatrelvir ไม่ส่งผลต่อการเจริญพันธุ์ในหนูขาว (ดูหัวข้อ 5.3)

ยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์เกี่ยวกับผลของ ritonavir ต่อการเจริญพันธุ์ ritonavir ไม่ทำให้เกิดผลต่อการเจริญพันธุ์ในหนูขาว

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่ประเมินผลของแพ็กซ์โลวิดที่มีต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

สรุปข้อมูลความปลอดภัย

ข้อมูลความปลอดภัยของแพ็กซ์โลวิดได้มาจากข้อมูลของการศึกษา C4671005 (EPIC-HR) ซึ่งเป็นการศึกษาระยะที่ 2/3 แบบสุ่ม ควบคุมด้วยยาหลอก ในผู้เข้าร่วมการศึกษาผู้ใหญ่ที่ไม่ได้เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล และได้รับการวินิจฉัยซึ่งมีการยืนยันจากห้องปฏิบัติการว่าติดเชื้อ SARS-CoV-2 (ดูหัวข้อ 5.1) ผู้เข้าร่วมการศึกษาผู้ใหญ่ที่แสดงอาการทั้งสิ้น 2,224 ราย มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ซึ่งเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง (severe COVID-19 illness) ได้รับแพ็กซ์โลวิด (nirmatrelvir/ritonavir ขนาด 300 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม) (จำนวน=1,109) หรือยาหลอก (จำนวน=1,115) อย่างน้อยหนึ่งครั้ง โดยรับประทานยาที่ศึกษาวันละสองครั้งเป็นเวลา 5 วัน

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ในกลุ่มแพ็กซ์โลวิด (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1) ซึ่งเกิดขึ้นในความถี่มากกว่าในกลุ่มยาหลอก ได้แก่ การรับรสผิดปกติ (ร้อยละ 5.6 และร้อยละ 0.3 ตามลำดับ) ท้องเสีย (ร้อยละ 3.1 และร้อยละ 1.6) อาเจียน (ร้อยละ 1.1 และร้อยละ 0.8) และปวดศีรษะ (ร้อยละ 1.4 และร้อยละ 1.3)

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
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	พบไม่บ่อย	ภาวะภูมิไวเกิน*
	พบน้อย	การแพ้แบบ anaphylaxis*
ความผิดปกติของระบบประสาท	พบบ่อย	การรับรสผิดปกติ ปวดศีรษะ
ความผิดปกติของหลอดเลือด	พบไม่บ่อย	ความดันโลหิตสูง*
ความผิดปกติของทางเดินอาหาร	พบบ่อย	ท้องเสีย คลื่นไส้*
	พบไม่บ่อย	อาเจียน ปวดท้อง*
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	พบน้อย	Toxic epidermal necrolysis*, Stevens-Johnson syndrome*
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพของบริเวณที่ฉีดยา	พบน้อย	ความรู้สึกไม่สบาย*

* ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากยา (ADR) ที่ได้รับหลังจากจำหน่าย

ประชากรเด็ก

ไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของแพ็กซีโลวิดในผู้ป่วยเด็ก

การรายงานเหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นปฏิกริยาไม่พึงประสงค์

การรายงานเหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นปฏิกริยาไม่พึงประสงค์หลังจากผลิตภัณฑ์ยาได้รับอนุญาตแล้วเป็นสิ่งสำคัญ ซึ่งทำให้สามารถทำการตรวจติดตามความสมดุลของประโยชน์/ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาได้อย่างต่อเนื่อง

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

การรักษาการใช้น้ำยาแพ็กซีโลวิดเกินขนาดควรประกอบด้วยการรักษาแบบประคับประคองทั่วไป รวมถึงการตรวจติดตามสัญญาณชีพ และการเฝ้าสังเกตสถานะทางคลินิกของผู้ป่วย ไม่มียาแก้พิษเฉพาะสำหรับการใช้น้ำยาแพ็กซีโลวิดเกินขนาด

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 ทำให้โปรตีนไม่สามารถดำเนินกระบวนการกับ 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 EC_{90} 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

ประสิทธิผลของแพ็กซ์โลวิดได้พิจารณาตามการวิเคราะห์ระหว่างการศึกษาและผลการวิเคราะห์ขั้นสุดท้ายที่นำมาประกอบข้อมูลของการศึกษา 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 เป็นผู้ที่ยังสูบบุหรี่อยู่ในปัจจุบัน โรคที่กตภูมิกู้มกันหรือได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิกู้มกัน 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 [ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดที่ได้รับการรักษาโดยเริ่มมีอาการมาไม่เกิน 3 วัน ซึ่งไม่ได้รับและไม่คาดว่าจะได้รับการรักษาด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดี (mAb) สำหรับรักษาโรคโควิด-19] ที่จุดเริ่มต้นการศึกษา ชุดข้อมูล mITT1 ของประชากร (ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดที่ได้รับการรักษาโดยเริ่มมีอาการมาไม่เกิน 5 วัน ซึ่งไม่ได้รับและไม่คาดว่าจะได้รับการรักษาด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดีสำหรับรักษาโรคโควิด-19) ที่จุดเริ่มต้นการศึกษา และชุดข้อมูล mITT2 ของประชากร (ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดที่ได้รับการรักษาโดยเริ่มมีอาการมาไม่เกิน 5 วัน)

ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 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 มี

ดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร) ร้อยละ 12 เป็นโรคเบาหวาน ประชากรในการศึกษาน้อยกว่า ร้อยละ 1 มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 47 มีผลการตรวจทางวิทยาเซรุ่มเป็นลบที่จุดเริ่มต้น การศึกษา และร้อยละ 51 มีผลการตรวจทางวิทยาเซรุ่มเป็นบวก ปริมาณเชื้อไวรัสที่จุดเริ่มต้นการศึกษาเฉลี่ย (SD) เท่ากับ 4.63 log₁₀ สำเนา/มิลลิลิตร (2.87) ผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 26 มีปริมาณเชื้อไวรัสที่จุดเริ่มต้น การศึกษามากกว่า 10⁷ (สำเนา/มิลลิลิตร) ผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 6.2 ได้รับการรักษาหรือคาดว่าจะได้รับ การรักษาด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดีสำหรับรักษาโรคโควิด-19 ณ เวลาที่มีการสุ่ม และถูกตัดออกจากการ วิเคราะห์ข้อมูล mITT และ mITT1 สายพันธุ์หลักของเชื้อ SARS-CoV-2 ในกลุ่มการรักษาทั้งสองกลุ่มคือ เดลตา (Delta) (ร้อยละ 98) โดยส่วนใหญ่แล้วเป็น clade 21J (พิจารณาจากการวิเคราะห์ระหว่างการการศึกษา)

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรและลักษณะของโรคที่จุดเริ่มต้นการศึกษาถูกปรับให้สมดุลกันระหว่างกลุ่มที่ ได้รับแพ็คเกจโควิดและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

การกำหนดประสิทธิผลหลักได้พิจารณาจากการวิเคราะห์ระหว่างการการศึกษาที่ได้วางแผนไว้ในผู้เข้าร่วม การศึกษา 774 รายในประชากรกลุ่ม mITT ความเสี่ยงที่ลดลงโดยประมาณอยู่ที่ร้อยละ -6.3 โดยช่วงความ เชื่อมั่นที่ 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 จุดสิ้นสุด การศึกษาขั้นสุดท้าย

ตารางที่ 4: ผลทางประสิทธิผลในผู้ใหญ่ซึ่งได้รับยารักษาโรคโควิด-19 ภายใน 5 วันหลังจากที่เริ่ม แสดงอาการที่ไม่ได้เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล โดยเป็นผู้ที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยโมโนโคลนอล แอนติบอดีสำหรับรักษาโรคโควิด-19 ที่จุดเริ่มต้นการศึกษา (ชุดการวิเคราะห์ mITT1)

	แพ็คเกจโควิด (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. ได้ทำการคำนวณสัดส่วนผู้ร่วมการศึกษาสะสมที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิตที่ได้ประมาณการภายใน วันที่ 28 สำหรับแต่ละกลุ่มการรักษาโดยใช้วิธีการ Kaplan-Meier ซึ่งผู้ร่วมการการศึกษาที่ไม่มีสถานะของการเข้ารับรักษาตัว ในโรงพยาบาลและเสียชีวิตไปจนถึงวันที่ 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

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

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

	แพ็กซ์โลวิด 300 มก./100 มก.	ยาหลอก
จำนวนผู้ป่วย	จำนวน=1,039	จำนวน=1,046
ผลการตรวจวิทยาเซรุ่มเป็นลบ	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	
ผลการตรวจวิทยาเซรุ่มเป็นบวก	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

จะกำหนดให้ผลการตรวจทางวิทยาเซรุ่มเป็นบวกหากผลการตรวจวิเคราะห์ภูมิคุ้มกันทางวิทยาเซรุ่มที่จำเพาะต่อการจับแอนติบอดีกับโปรตีน S หรือ N ของเชื้อไวรัสเป็นบวก

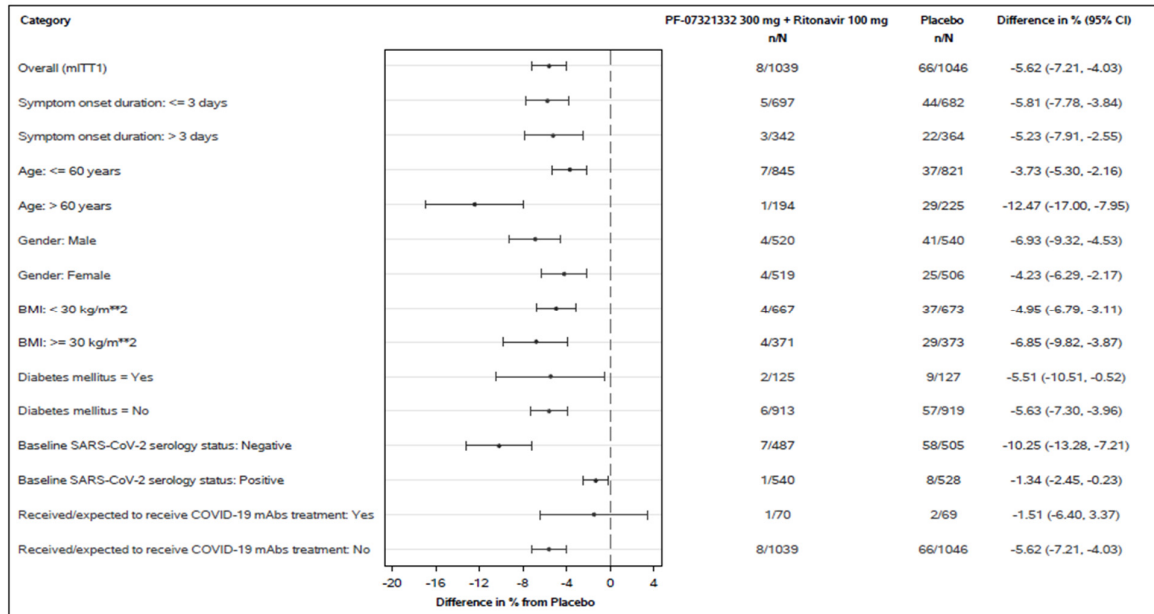
ได้แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของสัดส่วนในกลุ่มการรักษาทั้ง 2 กลุ่มและช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% ซึ่งได้พิจารณาจากการประมาณด้วยการแจกแจงแบบปกติ (normal approximation) ของข้อมูล

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 วันหลังจากที่เริ่มแสดงอาการที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคโควิด-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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (ร้อยละ 25) และ 27.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (ร้อยละ 13) ตามลำดับ เมื่อให้ยา nirmatrelvir/ritonavir ซ้ำที่ขนาดยา 75 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม 250 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม และ 500 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง การเพิ่มสูงขึ้นของการสัมผัสยาที่ร่างกายที่ระดับยาคงที่ปรากฏว่าน้อยกว่าสัดส่วนของขนาดยา การให้ยาหลายครั้งในระยะเวลา 10 วันได้ทำให้บรรลุระดับยาคงที่ในวันที่ 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 $\mu\text{g}/\text{มิลลิลิตร}$ (33) และ 23.01 $\mu\text{g}^*\text{ชั่วโมง}/\text{มิลลิลิตร}$ (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 $\mu\text{g}/\text{มิลลิลิตร}$ (46) และ 3.60 $\mu\text{g}^*\text{ชั่วโมง}/\text{มิลลิลิตร}$ (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) เมื่อเทียบกับสภาวะอดอาหารหลังการให้ยา 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 ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม protease inhibitors ชนิดอื่น ๆ (และผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ที่ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP3A4) อย่างชัดเจน และยากลุ่ม protease inhibitors ชนิดอื่น ๆ อาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ ritonavir

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

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 ที่ติดตามรังสีได้แสดงให้เห็นว่าการกำจัดยา ritonavir ส่วนใหญ่ผ่านระบบตับและทางเดินน้ำดีเป็นหลัก โดยได้ตรวจพบยาที่มีการติดตามรังสีร้อยละ 86 โดยประมาณจากอุจจาระ ซึ่งบางส่วนนั้นได้ถูกคาดการณ์ไว้ว่าจะเป็น ritonavir ที่ไม่ถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกาย

กลุ่มประชากรพิเศษ

ยังไม่ได้ทำการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของ nirmatrelvir/ritonavir ตามอายุและเพศ

กลุ่มชาติพันธุ์หรือเชื้อชาติ

การสัมผัสยาที่ร่างกายในผู้เข้าร่วมการศึกษาชาวญี่ปุ่นนั้นพบว่าต่ำกว่าการสัมผัสยาที่ร่างกายของผู้เข้าร่วมการศึกษาชาวตะวันตก 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)	ภาวะไตบกพร่องเล็กน้อย (จำนวน=8)	ภาวะไตบกพร่องปานกลาง (จำนวน=8)	ภาวะไตบกพร่องรุนแรง (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 ในฐานะสารช่วยเพิ่มคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์แล้ว สารยับยั้งและสารชักนำที่มีฤทธิ์แรงก็ยังสามารถเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ nirmatrelvir ได้

ผลของการให้ยาแพ็กชโลวิดร่วมกับยาอิทราโคนาโซล (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)

ผลของการให้ยาแพ็กชโลวิดร่วมกับยามิดาโซแลม (midazolam) (ซับสเตรตของ CYP3A4) ชนิดรับประทาน หรือ ดาบีกาทราน (dabigatran) (ซับสเตรตของ P-gp) ที่มีต่อค่า AUC และ C_{max} ของ midazolam และ dabigatran ตามลำดับนั้นได้สรุปไว้ในตารางที่ 9

ตารางที่ 9: ผลของ nirmatrelvir/ritonavir ที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ให้ร่วมกัน

ยาที่ให้ร่วมกัน	ขนาดยา (ตารางการให้ยา)		จำนวน	อัตราส่วนที่เป็นร้อยละ ^a ของค่าเฉลี่ยเรขาคณิตที่ทดสอบ/อ้างอิง (90% CI); ไม่มีผล=100	
	ยาที่ให้ร่วมกัน	nirmatrelvir/ ritonavir		C_{max}	AUC ^b
midazolam ^c (ชนิดรับประทาน)	2 มก. (1 โดส)	300 มก./100 มก. วันละสองครั้ง	10	368.33	1430.02

		(9 โดส) ^b		(318.91, 425.41)	(1,204.54, 1,697.71)
dabigatran ^c	75 มก. (1 โดส)	300 มก./100 มก. วันละสองครั้ง (5 โดส) ^b	24	233.06 (172.14, 315.54)	194.47 (155.29, 243.55)

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

a. อัตราส่วนที่เป็นร้อยละของยาที่ทดสอบ (นั่นคือ midazolam หรือ dabigatran ที่ให้ร่วมกับ nirmatrelvir/ritonavir)/อ้างอิง (นั่นคือ การให้ยา midazolam หรือ dabigatran เพียงอย่างเดียว)

b. AUC=AUC_{inf} สำหรับทั้ง midazolam และ dabigatran

c. สำหรับ midazolam การทดสอบ=nirmatrelvir/ritonavir ร่วมกับ midazolam อ้างอิง=midazolam ยา

midazolam เป็นซับสเตรตดัชนีของ CYP3A4, สำหรับ dabigatran การทดสอบ=nirmatrelvir/ritonavir ร่วมกับ dabigatran, อ้างอิง =dabigatran ยา dabigatran เป็นซับสเตรตดัชนีของ P-gp

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

ความเป็นพิษ

ไม่พบผลที่ไม่พึงประสงค์จากการศึกษาความเป็นพิษจากการให้ยา nirmatrelvir ซ้ำ ๆ ในหนูขาวและลิงในช่วงระยะเวลาไม่เกิน 1 เดือน

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

ได้สังเกตพบการเปลี่ยนแปลงของไต รวมถึง ท่อไตเสื่อม การอักเสบเรื้อรัง และปัสสาวะมีโปรตีนปนในหนูขาว และอาจมีส่วนมาจากโรคเฉพาะสปีชีส์ที่เกิดขึ้นเอง นอกจากนี้ ไม่สังเกตพบความผิดปกติของไตที่มีนัยสำคัญทางคลินิกในการศึกษาทางคลินิก

การก่อมะเร็ง

ยังไม่ได้ทำการประเมินศักยภาพในการก่อมะเร็งของแพ็กซีโลวิด

ยังไม่ได้ทำการประเมินศักยภาพในการก่อมะเร็งของ nirmatrelvir

การศึกษาฤทธิ์ก่อมะเร็งระยะยาวของ ritonavir ในหนูถีบจักรและหนูขาวได้แสดงให้เห็นถึงศักยภาพในการก่อเนื้องอกที่จำเพาะเจาะจงต่อสปีชีส์เหล่านั้น แต่ได้ถือว่าไม่มีความเกี่ยวข้องในมนุษย์

การก่อการกลายพันธุ์

ยังไม่ได้ทำการประเมินศักยภาพในการก่อการกลายพันธุ์ของแพ็คเกจโควิด

Nirmatrelvir ไม่ก่อให้เกิดพิษทางพันธุกรรมในการตรวจวิเคราะห์หลายประเภท รวมถึงฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ในแบคทีเรีย ความผิดปกติของโครโมโซมโดยใช้เซลล์ lymphoblastoid TK6 ของมนุษย์ และในการตรวจวิเคราะห์ในร่างกายของไมโครนิวเคลียสของหนูขาว

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

ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์

Nirmatrelvir

ในการศึกษาการเจริญพันธุ์และการพัฒนาของเอมบริโอในระยะเริ่มต้น มีการให้ nirmatrelvir ในหนูขาวเพศผู้และเพศเมียทางปากโดยผ่านสายยางที่ขนาดยา 60, 200 หรือ 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน วันละหนึ่งครั้ง โดยเริ่มต้นที่ 14 วันก่อนการผสมพันธุ์ ตลอดช่วงผสมพันธุ์ และให้ต่อเนื่องจนถึงวันที่ 6 ของการตั้งครรภ์ (GD) ในเพศเมีย และเป็นจำนวนทั้งหมด 32 ครั้งสำหรับเพศผู้ โดยพบว่าไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ ความสามารถในการสืบพันธุ์ หรือการพัฒนาของเอมบริโอในระยะเริ่มต้นที่ขนาดยาสูงสุด 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

ได้ทำการประเมินศักยภาพในการก่อพิษต่อเอ็มบริโอ-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/วันในสภาวะที่มีผลที่มีความรุนแรงในระดับต่ำซึ่งไม่ถือว่าเป็นผลที่ไม่พึงประสงค์ต่อการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวของแม่และการ

บริโภครอาหารที่ขนาดยานี้ การเจริญเติบโตล่าช้าจะสามารถกลับสู่ภาวะปกติได้หลังจากที่หยุดการสัมผัสยาในมนุษย์ และไม่พบที่ขนาดยาในระดับปานกลาง (10 เท่า/2.8 เท่าของค่า C_{max}/AUC_{24} ในการสัมผัสยาทางคลินิกที่ได้คาดการณ์ไว้) ไม่พบการแสดงออกถึงความเป็นพิษต่อพัฒนาการที่รุนแรงเนื่องจาก 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) ไม่พบหลักฐานการเกิดความผิดปกติต่อการพัฒนาการของตัวอ่อนจาก ritonavir ในหนูขาวและกระต่าย ได้สังเกตพบการเกิดอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นของการสูญเสียของตัวอ่อนในท้องในช่วงเริ่มแรก การสร้างกระดูกล่าช้า และการเปลี่ยนแปลงทางพัฒนาการต่าง ๆ เช่นเดียวกับน้ำหนักตัวของตัวอ่อนลดลงในหนูขาวในสถานะที่มีความเป็นพิษในตัวแม่ นอกจากนี้ ยังพบการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของอุบัติการณ์การเกิดภาวะไม่มีลูกอัณฑะในถุงอัณฑะ (cryptorchidism) ในหนูขาว (ที่ขนาดยาซึ่งเป็นพิษต่อแม่หนู) ขณะที่ในกระต่ายนั้น ได้สังเกตพบการสูญเสียของตัวอ่อนในท้อง จำนวนของลูกสัตว์ในครอกลดลง และน้ำหนักตัวของตัวอ่อนในท้องลดลงในสถานะที่มีความเป็นพิษในตัวแม่ 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

7 กุมภาพันธ์ 2567

LPD Revision No.: 3.0

LPD Date: February 07, 2024

Country: Thailand