

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg PF-07321332-t tartalmaz minden rózsaszín filmtabletta*.

100 mg ritonavirt tartalmaz minden fehér színű filmtabletta.

*A PF-07321332 a következő kémiai névvel rendelkező anyagnak felel meg:

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-((3S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-3-((2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoracetamido)butanoil)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2-karboxamid

Ismert hatású segédanyagok

176 mg laktózt tartalmaz minden 150 mg-os PF-07321332 filmtabletta.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

PF-07321332

Filmtabletta (tabletta).

Rózsaszín, ovális, körülbelül 17,6 mm hosszú és 8,6 mm széles, egyik oldalán „PFE”, a másik oldalán „3CL” mélynyomattal ellátva.

Ritonavir

Filmtabletta (tabletta).

Fehér-piszkosfehér színű, körülbelül 17,1 mm hosszú és 9,1 mm széles, kapszula alakú tabletták, egyik oldalán „H”, a másik oldalán „R9” mélynyomattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Paxlovid a koronavírus okozta megbetegedés 2019 (COVID-19) kezelésére javallt olyan felnőtt betegeknél, akiknél nincs szükség kiegészítő oxigénterápiára, és akiknél fokozott a COVID-19 súlyosabbá válásának kockázata (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag 300 mg PF-07321332 (két 150 mg-os tableta) 100 mg ritonavirral (egy 100 mg-os tableta) együtt, orálisan, 12 óránként, 5 napon át alkalmazva. A Paxlovid alkalmazását a COVID-19 diagnózisának felállítása után a lehető leghamarabb, és a tünetek megjelenésétől számított 5 napon belül el kell kezdeni. A teljes 5 napos kezelés akkor is javasolt, ha a COVID-19-ben szenvedő beteg kórházi kezelésre szorul a Paxlovid-kezelés megkezdése után, állapotának súlyossá vagy kritikussá válása miatt.

Ha a beteg elfelejt bevenni egy Paxlovid-adagot, és ezt a szokásos bevételi időponttól számított 8 órán belül észleli, a lehető leghamarabb pótolja az adag bevételét, majd folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint. Ha több mint 8 óra telt el egy adag kihagyása óta, a beteg ne vegye be a kihagyott adagot, hanem vegye be a soron következő adagot az eredeti adagolási rend szerinti időpontban. A beteg nem alkalmazhat kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Az enyhe (eGFR ≥ 60 – < 90 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a dózis módosítása. Közepes fokú (eGFR ≥ 30 – < 60 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél a Paxlovid alkalmazott dózisát a következőképp kell csökkenteni a túladagolás elkerülése érdekében: 5 napon keresztül 12 óránként 150 mg PF-07321332 és 100 mg ritonavir (ezt a dózismódosítást klinikailag még nem vizsgálták). A Paxlovid nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében [eGFR < 30 ml/perc, beleértve a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (End Stage Renal Disease, ESRD) szenvedőket is] (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Fokozott elővigyázatossággal alkalmazható közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél

Minden napi adagot tartalmazó buborékcsomagolási egység két elkülönített részből áll, és mindkettő tartalmaz két darab PF-07321332-tablettát és egy darab ritonavir-tablettát, ami megfelel a standard adagolás melletti napi dózishoz.

A közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeket ezért figyelmeztetni kell, hogy a ritonavir-tablettával csak egyetlen PF-07321332-tablettát vegyenek be 12 óránként.

Májkárosodás

Enyhe (Child–Pugh A osztály) vagy közepes fokú (Child–Pugh B osztály) májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a Paxlovid adagjának módosítása. A Paxlovid nem alkalmazható súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Ritonavirt vagy kobicisztátot tartalmazó kezelési renddel való együttes alkalmazás

A Paxlovid adagjának módosítása nem szükséges. A humán immundeficiencia vírussal (HIV) vagy a hepatitis C-vírussal (HCV) fertőzött betegeknek, akik ritonavir- vagy kobicisztát-kezelést kapnak, az előírtaknak megfelelően kell folytatniuk a kezelésüket.

Gyermekek és serdülők

A Paxlovid biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti betegek esetében még nem állapították meg. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A PF-07321332-t a ritonavirrel együtt kell alkalmazni. Ha a PF-07321332-t nem megfelelően alkalmazzák a ritonavirrel együtt, a hatóanyag plazmaszintje nem lesz elegendő a kívánt terápiás hatás eléréséhez.

A Paxlovid bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül. A tablettákat egészben kell lenyelni; nem szabad szétrágni, szétörni vagy összezúzni azokat, mivel jelenleg nem állnak rendelkezésre adatok.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A Paxlovid együttes alkalmazása ellenjavallt olyan gyógyszerek esetén, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A enzimtől, és amelyek megemelkedett koncentrációja súlyos és/vagy életveszélyes reakciókat idézne elő.

A Paxlovid együttes alkalmazása olyan gyógyszerek esetén is ellenjavallt, amelyek a CYP3A erős induktorai, mivel ebben az esetben a PF-07321332/ritonavir jelentősen csökkent plazmakoncentrációja a virológiai válasz elvesztésével és esetleges rezisztenciával járhat.

A Paxlovid-kezelés az alábbi gyógyszerek bármelyikének abbahagyása után nem kezdhető el azonnal a nemrégiben abbahagyott CYP3A-induktor késleltetett hatásának következtében (lásd 4.5 pont).

Az alábbiakban felsorolt gyógyszerek listája útmutatóként szolgál, és nem tekinthető a Paxlovid alkalmazása mellett ellenjavallt gyógyszerek teljes listájának.

- Alfa₁-adrenoreceptor-antagonista: alfuzozin;
- Analgetikumok: petidin, piroxikám, propoxifén;
- Anginaellenes szerek: ranolazin;
- Daganatellenes szerek: neratinib, venetoklax;
- Arrhythmiaellenes szerek: amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin;
- Antibiotikumok: fuzidinsav, rifampicin;
- Antikonvulzív szerek: karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin;
- Köszvényellenes szerek: kolchicin;
- Antihisztaminok: asztemizol, terfenadin;
- Antipszichotikumok/neuroleptikumok: lurazidon, pimozid, klozapin, kvetiapin;
- Ergotszármazékok: dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin;
- A gyomor-bél rendszer motilitására ható szerek: ciszaprid;
- Gyógynövénykészítmények: közöséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)
- Lipidszintet módosító szerek:
 - o HMG Co-A-reduktáz-inhibitorok: lovasztatin, szimvasztatin;
 - o Mikroszomális trigliceridtranszfer-protein (MTTP) inhibitor: lomitapid;
- PDE5-inhibitorok: avanafil, szildenafil, vardenafil;
- Nyugtató-/altatószerek: klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepám, orális midazolám és triazolám.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Más gyógyszerekkel való kölcsönhatás miatti súlyos mellékhatások kockázata

A CYP3A-gátló Paxlovid-dal való kezelés megkezdése olyan betegeknél, akik a CYP3A által metabolizált gyógyszereket kapnak, vagy a CYP3A által metabolizált gyógyszerekkel történő kezelés megkezdése olyan betegeknél, akik már Paxlovid-ot szednek, megemelheti a CYP3A által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációját.

A CYP3A-t gátló vagy indukáló gyógyszerek alkalmazásának elkezdése megemelheti, illetve csökkentheti a Paxlovid koncentrációját.

Ezen kölcsönhatások a következőket okozhatják:

- Klinikailag jelentős mellékhatások, amelyek potenciálisan súlyos, életveszélyes vagy halálos kimenetelűek lehetnek, az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek magasabb szintű expozíciója miatt.
- Klinikailag jelentős mellékhatások a Paxlovid magasabb szintű expozíciója miatt.
- A Paxlovid terápiás hatásának elvesztése és virális rezisztencia potenciális kialakulása.

Az 1. táblázatban található az azon gyógyszerek, amelyeknek a PF-07321332/ritonavir készítménnyel való egyidejű alkalmazása ellenjavallt, valamint az egyéb gyógyszerekkel való potenciálisan jelentős kölcsönhatások (lásd 4.5 pont). A Paxlovid-kezelés előtt és alatt mérlegelni kell az egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások lehetőségét; az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket a Paxlovid-kezelés során felül kell vizsgálni, a betegeket pedig figyelemmel kell kísérni az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel kapcsolatos mellékhatások tekintetében.

Súlyos vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekről (beleértve az ESRD-ben szenvedő betegeket is) nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. A farmakokinetikai adatok (lásd 5.2 pont) alapján súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a Paxlovid alkalmazása túlzott expozícióhoz vezethet, amely potenciálisan toxikus. A célzott vizsgálatig ebben a szakaszban nem lehet a dózismódosításra vonatkozó ajánlást kidolgozni. Emiatt a Paxlovid nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban szenvedőknél (eGFR < 30 ml/perc, beleértve a hemodializált, ESRD-betegeket is).

Súlyos májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekről nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai és klinikai adatok. Emiatt a Paxlovid nem alkalmazható súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében.

Hepatotoxicitás

A ritonavirt kapó betegek körében előfordult emelkedett májtranszaminázszint, klinikai tünetekkel járó hepatitis és sárgaság. Ezért körültekintően kell eljárni, amikor a Paxlovid-ot olyan betegeknél alkalmazzák, akiknél májbetegség, májenzimszint-eltérés vagy hepatitis áll fenn.

HIV-1-rezisztencia kialakulásának kockázata

Mivel a PF-07321332-t ritonavirral együtt adják, fennállhat annak a veszélye, hogy kontrollálatlan vagy nem diagnosztizált HIV-1-fertőzésben szenvedő egyéneknél a HIV-1-rezisztenciát alakítja ki a HIV-proteáz-inhibitorokkal szemben.

Segédanyagok

A PF-07321332-tabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A PF-07321332- és a ritonavir-tabletta egyaránt kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) a CYP3A-enzim inhibitora, és növelheti az elsősorban a CYP3A által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációját. A PF-07321332/ritonavir készítménnyel történő együttadás esetén azon gyógyszerek tűnnek a legérzékenyebbnek az expozíció nagymértékű fokozódására, amelyek erősen függenek a CYP3A-enzim általi metabolizmustól, valamint amelyek elsősorban a májban metabolizálódnak (nagyfokú first-pass metabolizmus). Emiatt a PF-07321332/ritonavir olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, és amelyeknél az emelkedett plazmakoncentráció súlyos és/vagy életveszélyes eseményekkel állhat összefüggésben, ellenjavallt (lásd 1. táblázat).

A ritonavir nagy affinitással kötődik a citokróm P450 (CYP) számos izoformájához, és az alábbi rangsor szerint gátolhatja az oxidációt: CYP3A4 > CYP2D6. A ritonavir affinitása a P-glikoproteinhez (P-gp) szintén magas, és gátolhatja ezt a transzportert. A ritonavir a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 és a CYP2C19 általi glükuronidációt és oxidációt indukálhat, ezáltal fokozva azon néhány gyógyszer biotranszformációját, amelyek metabolizmusa ezen útvonalakon valósul meg, így csökkentheti az ilyen gyógyszerek szisztémás expozícióját, ami csökkentheti vagy lerövidítheti a terápiás hatást.

Olyan egyéb CYP3A4-szubsztrátok egyidejű alkalmazása, amelyek potenciálisan jelentős kölcsönhatásokat okozhatnak (lásd 1. táblázat), csak akkor mérlegelhetők, ha az előnyök meghaladják a kockázatokat.

A PF-07321332 és a ritonavir a CYP3A szubsztrátjai; ezért a CYP3A-t indukáló gyógyszerek csökkenthetik a PF-07321332 és a ritonavir plazmakoncentrációját, ezáltal csökkenthetik a Paxlovid terápiás hatását.

Konzervatív intézkedésként, a krónikus HIV-fertőzésben alkalmazott (eredetileg antiretrovirális szerként naponta kétszer 600 mg-ot, és, ahogy jelen esetben, antiretrovirális szer mellé farmakokinetikai hatásfokozóként naponta kétszer 100 mg-ot alkalmazva), ritonavirrel kapcsolatos gyógyszerkölsönhatások a Paxlovid esetében is alkalmazandók. A jövőbeni vizsgálatok lehetővé tehetik, hogy a gyógyszerkölsönhatásokra vonatkozó ajánlásokat a Paxlovid 5 napos kezelési időtartamához igazítsák.

Az 1. táblázatban felsorolt gyógyszerek listája útmutatásként szolgál, és nem tekinthető a PF-07321332/ritonavir készítmény alkalmazásakor ellenjavallt gyógyszerek teljes listájának.

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
Alfa ₁ -adrenoreceptor-antagonisták	↑alfuzozin	Az alfuzozin emelkedett plazmakoncentrációja súlyos hypotensióhoz vezethet, ezért alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Amfetaminszármazékok	↑amfetamin	A ritonavir antiretrovirális szerként adva valószínűleg gátolja a CYP2D6-ot, ami miatt várhatóan emelkedik az amfetamin és származékainak koncentrációja. A nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor ezeket a gyógyszereket a Paxlovid-dal együtt alkalmazzák.
Analgetikumok	↑buprenorfin (57%, 77%), ↑norbuprenorfin (33%, 108%)	A buprenorfin és aktív metabolitjainak emelkedett plazmakoncentrációja nem okozott klinikailag jelentős farmakodinámiai változásokat az opioidtoleranciát mutató betegek populációjában. A két hatóanyag együttadásakor ezért nem feltétlenül szükséges a buprenorfin dózisának módosítása.
	↑petidin, ↑piroxikám, ↑propoxifén	A norpetidin, piroxám és propoxifén emelkedett plazmakoncentrációja súlyos légzésdepressziót vagy hematológiai rendellenességeket okozhat, ezért alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑fentanil	A ritonavir farmakokinetikai hatásfokozóként adva gátolja a CYP3A4-et, ami miatt várhatóan emelkedik a fentanil plazmakoncentrációja. A terápiás és nemkívánatos hatások (ideértve a légzésdepressziót) gondos figyelemmel kísérése javasolt fentanil és ritonavir egyidejű alkalmazása esetén.
	↓metadon (36%, 38%)	A ritonavir farmakokinetikai hatásfokozóként történő adása mellett alkalmazott metadon dózisának emelésére lehet szükség a glükuronidációt indukáló hatás miatt. A dózismódosítás megfontolandó a beteg metadon-kezelésre adott klinikai válaszána megfelelően.
	↓morfin	A morfin koncentrációja csökkenhet az egyidejűleg alkalmazott ritonavir farmakokinetikai hatásfokozóként történő adásának glükuronidációt indukáló hatása miatt.

Anginaellenes szerek	↑ranolazin	A ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt a ranolazin koncentrációja várhatóan emelkedik. A ranolazinnal történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Arrhythmiaellenes szerek	↑amiodaron, ↑bepridil, ↑dronedaron, ↑enkainid, ↑flekainid, ↑propafenon, ↑kinidin	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg növeli az amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon és kinidin plazmakoncentrációját, ezért az egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑digoxin	Ezt a kölcsönhatást a P-gp által mediált digoxin-effluxnak a farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir általi módosítása okozhatja.
Asthmaellenes szerek	↓teofillin (43%, 32%)	A ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén a teofillin dózisének emelésére lehet szükség a CYP1A2 indukciója miatt.
Daganatellenes szerek	↑afatinib	A szérumszintek emelkedhetnek, mert a ritonavir gátolja az emlőrák-rezisztencia proteint (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) és akután gátolja a P-gp-t. Az AUC- és C_{max} -érték emelkedésének mértéke a ritonavir adásának időzítésétől függ. Az afatinib és a Paxlovid együttes alkalmazásakor elővigyázatossággal kell eljárni (lásd az afatinib alkalmazási előírását). Az afatinibhez köthető gyógyszer okozta nemkívánatos reakciók figyelemmel kísérése szükséges.
	↑abemaciklib	A szérumszintek emelkedhetnek a CYP3A4 ritonavir okozta gátlása miatt. Az abemaciklib és a Paxlovid együttes alkalmazása kerülendő. Amennyiben ezt az együttes alkalmazást elkerülhetetlen, az abemaciklib alkalmazási előírásában szereplő, dózismódosításra vonatkozó ajánlások az irányadók. Az abemaciklibhez köthető gyógyszer okozta nemkívánatos reakciók figyelemmel kísérése szükséges.

	<p>↑apalutamid</p>	<p>Az apalutamid a CYP3A4 közepesen erős–erős induktora, és a PF-07321332/ritonavir csökkent expozícióját és a virológiai válasz potenciális elvesztését okozhatja. Emellett, a ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén az apalutamid szérumszintje emelkedhet, ami súlyos nemkívánatos események, például görcsrohamok potenciális előfordulásához vezethet. Nem javasolt a Paxlovid apalutamiddal történő egyidejű alkalmazása (lásd 4.3 pont).</p>
	<p>↑ceritinib</p>	<p>A ceritinib szérumszintje emelkedhet a ritonavir CYP3A-t és P-gp-t gátló hatása miatt. A ceritinib és a Paxlovid együttes alkalmazásakor elővigyázatossággal kell eljárni. A ceritinib dózismódosítására vonatkozó ajánlásokat lásd a ceritinib alkalmazási előírásában. A ceritinibhez köthető gyógyszer okozta nemkívánatos reakciók figyelemmel kísérése szükséges.</p>
	<p>↑dazatinib, ↑nilotinib, ↑vinkrisztin, ↑vinblasztin</p>	<p>A ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén a szérumszintek emelkedhetnek, ami potenciálisan növelheti a nemkívánatos események előfordulási gyakoriságát.</p>
	<p>↑enkorafenib</p>	<p>Az enkorafenib szérumszintje emelkedhet a ritonavirral történő együttes alkalmazásakor, ami fokozhatja a toxicitás kockázatát, ideértve a súlyos nemkívánatos események, például a QT-intervallum-megnyúlás előfordulásának kockázatát is. Az enkorafenib és a ritonavir együttes alkalmazása kerülendő. Ha úgy ítélik meg, hogy az előnyök meghaladják a kockázatokat, és szükséges a ritonavir alkalmazása, a betegek gondos biztonságossági monitorozása szükséges.</p>

	<p>↑fosztamatinib</p>	<p>A fosztamatinib ritonavirral történő együttes alkalmazása fokozhatja a fosztamatinib metabolitjának, az R406-nak az expozícióját, ami dóziszfüggő nemkívánatos eseményekhez vezethet, például hepatotoxicitáshoz, neutropeniához, hipertensióhoz vagy hasmenéshez. Ezen események előfordulása esetén a dóziscsökkentésre vonatkozó ajánlásokat lásd a fosztamatinib alkalmazási előírásában.</p>
	<p>↑ibrutinib</p>	<p>Az ibrutinib szérumkoncentrációja emelkedhet a ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt, ami a toxicitás fokozott kockázatával jár, ideértve a tumorlízis-szindróma fokozott kockázatát. Az ibrutinib és a ritonavir együttes alkalmazása kerülendő. Ha úgy ítélik meg, hogy az előnyök meghaladják a kockázatokat és szükséges a ritonavir alkalmazása, az ibrutinib dózisének 140 mg-ra kell csökkenteni, és a betegek gondos toxicitási monitorozása szükséges.</p>
	<p>↑neratinib</p>	<p>A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a CYP3A4 ritonavir okozta gátlása miatt. A neratinib és Paxlovid egyidejű alkalmazása ellenjavallt a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók, beleértve a hepatotoxicitás bekövetkezésének lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).</p>
	<p>↑venetoklax</p>	<p>A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt, ami fokozza a tumorlízis-szindróma kockázatát az adás megkezdésekor és a dózisemelés fázisában, ezért egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont, illetve a venetoklax alkalmazási előírását). Azon betegeknél, akik a dózisemelés fázisát befejezték, és már a venetoklax állandó napi dózisének kapják, erős CYP3A-gátlókkal együttesen alkalmazva a venetoklax dózisének legalább 75%-kal csökkenteni kell (az adagolási utasításokért lásd a venetoklax alkalmazási előírását).</p>

Véralvadásgátlók	↑rivaroxaban (153%, 53%)	A CYP3A és P-gp gátlása emeli a rivaroxaban plazmakoncentrációját és fokozza a farmakodinámiás hatását, ami a vérzés fokozott kockázatához vezethet. Ezért a ritonavir alkalmazása nem javallt rivaroxabant kapó betegeknél.
	↑vorapaxar	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt. A vorapaxar Paxlovid-dal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd a vorapaxar alkalmazási előírását).
	warfarin, ↑↓S-warfarin (9%, 9%), ↓↔R-warfarin (33%)	A CYP1A2 és CYP2C9 indukciója csökkenti az R-warfarin koncentrációját, míg az S-warfarin esetében kismértékű farmakokinetikai hatásról számoltak be ritonavirral történő egyidejű alkalmazás esetén. Az R-warfarin csökkent koncentrációja csökkent mértékű véralvadásgátláshoz vezethet, ezért warfarin és ritonavir együttes alkalmazásakor javasolt a véralvadásgátlás paramétereinek monitorozása.
Antikonvulzív szerek	karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin	A karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin a CYP3A4 erős induktorai, amelyek a PF-07321332 és a ritonavir csökkent expozícióját és a virológiai válasz potenciális elvesztését okozhatják. A karbamazepin, a fenobarbitál, illetve a fenitoin és Paxlovid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↓divalproex, lamotrigin, fenitoin	A ritonavir farmakokinetikai hatásfokozóként történő adása mellett CYP2C9 általi oxidációt és glükuronidációt indukál, ami miatt várhatóan csökken az antikonvulzív szerek plazmakoncentrációja. Ezen gyógyszerek ritonavirral történő együttes alkalmazásakor javasolt a szérumkoncentrációk vagy a terápiás hatások szoros monitorozása. A fenitoin csökkentheti a ritonavir szérumkoncentrációját.

Antidepresszáns szerek	↑amitriptilin, fluoxetin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralín	Antiretrovirális szerként adva a ritonavir valószínűleg gátolja a CYP2D6 ot, ami miatt várhatóan emelkedik az imipramin, amitriptilin, nortriptilin, fluoxetin, paroxetin vagy a szertralín koncentrációja. Ezen gyógyszereknek az antiretrovirális szerként adott ritonavir melletti alkalmazásakor javasolt a terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása (lásd 4.4 pont).
	↑dezipramin (145%, 22%)	A 2-hidroxi metabolit AUC-értéke 15% kal, C _{max} -értéke pedig 67%-kal csökkent. Ritonavirral történő együttes alkalmazásakor a dezipramin dózisának csökkentése javasolt.
Köszvényellenes szerek	↑kolchicin	A kolchicin koncentrációi várhatóan emelkednek ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén. Életveszélyes és végzetes gyógyszerkölcsönhatásokat jelentettek kolchicinnel és ritonavirral (CYP3A4 és P-gp gátlása) kezelt betegeknél. A kolchicin és a Paxlovid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Antihisztaminok	↑asztemizol, ↑terfenadin	Az asztemizol és terfenadin emelkedett plazmakoncentrációja. Ennélfogva, ezen gyógyszerek fokozzák a súlyos arrhythmia kockázatát, ezért Paxlovid-dal történő együttes alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑fexofenadin	Farmakokinetikai hatásfokozóként adva a ritonavir módosíthatja a P-gp által mediált fexofenadin-effluxot, ami növeli a fexofenadin koncentrációját.
	↑loratadin	Farmakokinetikai hatásfokozóként adva a ritonavir gátolja a CYP3A-t, ami várhatóan a loratadin emelkedett plazmakoncentrációját okozza. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt a loratadin ritonavirral történő együttes alkalmazásakor.
Fertőzésellenes szerek	↑rifabutín (4-szeres, 2,5-szeres), ↑25- <i>O</i> -dezacetil-rifabutín metabolit (38-szoros, 16-szoros)	A rifabutín AUC-értékének nagymértékű emelkedése miatt a rifabutín dózisának heti 3-szor 150 mg-ra történő csökkentése lehet javallott a farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén.

	↓vorikonazol (39%, 24%)	A vorikonazol és a farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir együttes alkalmazása kerülendő, kivéve, ha a beteg előny/kockázat becslése a vorikonazol alkalmazását támogatja.
	↑ketokonazol (3,4-szeres, 55%)	A ritonavir gátolja a ketokonazol CYP3A által mediált metabolizmusát. A gyomor-bél rendszeri és hepaticus mellékhatások emelkedett előfordulási gyakorisága miatt megfontolandó a ketokonazol dózisének csökkentése a ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén.
	↑itakonazol ^a , ↑eritromicin	A farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir gátolja a CYP3A4-et, ami várhatóan az itakonazol és eritromicin plazmakoncentrációjának emelkedését okozza. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt az eritromicin vagy az itakonazol ritonavirral történő együttes alkalmazásakor.
	↓atovakon	A farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir glükuronidációt indukál, ami várhatóan csökkenti az atovakon plazmakoncentrációját. A szérumkoncentrációk vagy a terápiás hatások szoros monitorozása javasolt az atovakon és ritonavir együttes alkalmazása esetén.
	↑bedakvilin	Kizárólag a ritonavirral kapcsolatban nem állnak rendelkezésre interakciós vizsgálatok. A bedakvilinhez köthető nemkívánatos hatások kockázata miatt az együttes alkalmazás kerülendő. Amennyiben az előnyök meghaladják a kockázatokat, a bedakvilin ritonavirral történő együttes alkalmazását elővigyázatossággal kell kezelni. Javasolt a gyakoribb EKG-vizsgálat és a transzaminázszintek monitorozása (lásd a bedakvilin alkalmazási előírását).

	delamanid	Az önmagában adott ritonavirral kapcsolatban nem állnak rendelkezésre interakciós vizsgálatok. Egy, naponta kétszer 100 mg delamanidot és naponta kétszer 400 mg lopinavir és 100 mg ritonavir kombinációját 14 napon keresztül kapott egészséges önkéntesnél végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban a DM-6705 delamanid metabolit expozíciója 30%-kal emelkedett. Ha a delamanid és ritonavir együttes alkalmazását szükségesnek ítélik, a delamanid-kezelés teljes időtartama alatt rendkívül gyakori EKG-monitorozás javasolt a QTc-megnyúlás DM-6705-höz társuló kockázata miatt (lásd 4.4 pont és a delamanid alkalmazási előírása).
	↑klaritromicin (77%, 31%), ↓14-OH-klaritromicin metabolit (100%, 99%)	A klaritromicin széles terápiás ablaka miatt a normál veseműködésű betegeknél nem szükséges a dóziscsökkentés. A napi 1 g-nál magasabb dózisban adott klaritromicin nem alkalmazható együtt a farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavirral. A vesekárosodásban szenvedő betegeknél meg kell fontolni a klaritromicin dóziscsökkentését: a 30–60 ml/perc kreatinin-clearance-értéknél a dózist 50%-kal, míg a 30 ml/perc érték alatti kreatinin-clearance esetén 75%-kal kell csökkenteni.
	sulfametoxazol/trimetoprim	A sulfametoxazol/trimetoprim dózismódosítása az egyidejű ritonavir-kezelés mellett nem szükséges.
	↑fuzidinsav	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg a fuzidinsav és a ritonavir emelkedett plazmakoncentrációjához vezet, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	rifampicin	A rifampicin a CYP3A4 erős induktora, és a PF-07321332/ritonavir csökkent expozícióját és a virológiai válasz elvesztését okozhatja. A rifampicin és Paxlovid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HIV-ellenes szerek	↑efavirenz (21%)	Az efavirenz és ritonavir együttes alkalmazásakor a mellékhatások (pl. szédülés, hányinger, paraesthesia) és laboratóriumi rendellenességek (emelkedett májenzimek) magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg.

	↑maravirok (161%, 28%)	A ritonavir a CYP3A gátlása következtében emeli a maravirok szérumkoncentrációját. A maravirok alkalmazható együtt ritonavirral a maravirok-expozíció növelése céljából. További információért lásd maravirok alkalmazási előírását.
	↓raltegravir (16%, 1%)	A ritonavir és raltegravir együttes alkalmazása kismértékben csökkenti a raltegravir koncentrációját.
	↓zidovudin (25%, NA)	A ritonavir a zidovudin glükuronidációját indukálhatja, ami enyhén csökkentheti a zidovudin koncentrációját. Nincs szükség dózismódosításra.
HCV-ellenes szerek	↑glecaprevir/pibrentaszvir	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a ritonavir P-gp-t, BCRP-t és OATP1B-t gátló hatása miatt. A glecaprevir/pibrentaszvir és Paxlovid egyidejű alkalmazása nem javasolt a GPT- [ALAT] emelkedés megnövekedett kockázata miatt, ami a fokozott glecaprevir-expozícióval jár.
Antipszichotikumok	↑klozapin, ↑pimozid	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg a klozapin vagy pimozid emelkedett plazmakoncentrációját okozza, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑haloperidol, ↑riszperidon, ↑tioridazin	A ritonavir valószínűleg gátolja a CYP2D6-ot, és ennek következményeként várhatóan emeli a haloperidol, riszperidon és tioridazin koncentrációját. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor ezeket a gyógyszereket az antiretrovirális szerként adott ritonavirral együtt alkalmazzák.
	↑lurazidon	A ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt a lurazidon koncentrációja várhatóan emelkedik. A lurazidonnal való együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑kvetiapin	A ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt a kvetiapin koncentrációja várhatóan emelkedik. A Paxlovid és kvetiapin egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez fokozhatná a kvetiapinhez köthető toxicitást (lásd 4.3 pont).

β2-agonista (hosszú hatású)	↑szalmeterol	A ritonavir gátolja a CYP3A4-et, és ennek következtében a szalmeterol plazmakoncentrációjának kifejezett emelkedése várható. Ezért az egyidejű alkalmazás nem javasolt.
Kalciumcsatorna-gátlók	↑amlodipin, ↑diltiazem, ↑nifedipin	A farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként adott ritonavir gátolja a CYP3A4-et, és ennek következtében várhatóan emeli a kalciumcsatorna-gátlók plazmakoncentrációját. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor ezeket a gyógyszereket ritonavirral együtt alkalmazzák.
Endothelin-antagonisták	↑bozentán	A bozentán és ritonavir együttes alkalmazása emelheti a bozentán egyensúlyi állapotban mérhető maximális koncentrációját (C _{max}) és az AUC.
	↑riociguat	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a ritonavir CYP3A-t és P-gp-t gátló hatása miatt. A riociguat és Paxlovid együttes alkalmazása nem javasolt (lásd a riociguat alkalmazási előírását).
Ergot-származékok	↑dihidroergotamin, ↑ergonovin, ↑ergotamin, ↑metilergonovin	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg az ergot-származékok emelkedett plazmakoncentrációját okozza, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
A gyomor-bél rendszer motilitására ható szerek	↑ciszaprid	A ciszaprid emelkedett plazmakoncentrációja. Ennélfogva, fokozza a súlyos arrythmiák kockázatát, ezért Paxlovid-dal történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Gyógynövény-készítmények	közönséges orbáncfű	A közönséges orbáncfűvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó gyógynövénykészítmények alkalmazásakor fennáll a PF-07321332 és a ritonavir csökkent plazmakoncentrációjának és csökkent klinikai hatásának kockázata, ezért Paxlovid-dal történő egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok	<p>↑atorvasztatin, fluvasztatin, lovasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin, szimvasztatin</p>	<p>A CYP3A metabolizmusától nagymértékben függő HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok, mint a lovasztatin és szimvasztatin, plazmakoncentrációja a farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként adott ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén várhatóan jelentősen emelkedik. Mivel a lovasztatin és szimvasztatin emelkedett koncentrációja a betegeket hajlamosíthatja myopathiák kialakulására, ideértve a rhabdomyolysist, ezen gyógyszerek ritonavirral kombinált alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az atorvasztatin metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A-tól. Míg a rozuvasztatin eliminációja a CYP3A-tól független, ritonavirral történő együttes alkalmazásakor emelkedett rozuvasztatin-expozíciót figyeltek meg. Ezen interakció mechanizmusa nem tisztázott, de talán transzportergátlás következménye lehet. A ritonavir farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként történő adása mellett az atorvasztatin vagy rozuvasztatin lehető legalacsonyabb dózisát kell alkalmazni. A pravasztatin és fluvasztatin metabolizmusa független a CYP3A-tól, ezért nem várható kölcsönhatás a ritonavirral. Ha HMG-CoA-reduktáz-inhibitorral történő kezelésre van szükség, a pravasztatin vagy a fluvasztatin alkalmazása javasolt.</p>
Hormonális fogamzásgátló	<p>↓etinil-ösztadiol (40%, 32%)</p>	<p>Az antiretrovirális szerként vagy farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir egyidejű alkalmazása esetén az etinil-ösztadiol csökkent koncentrációja miatt megfontolandó barrier elvű vagy egyéb, nem hormonális fogamzásgátló módszer alkalmazása. A ritonavir valószínűleg megváltoztatja a méh vérzési profilját, és csökkenti az ösztadiol-tartalmú fogamzásgátlók hatékonyságát.</p>
Immunszuppresszánsok	<p>↑ciklosporin, ↑takrolimusz, ↑everolimusz</p>	<p>A farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként adott ritonavir gátolja a CYP3A4-et, és ennek következtében várhatóan emeli a ciklosporin, takrolimusz vagy everolimusz plazmakoncentrációját. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor ezeket a gyógyszereket ritonavirral együtt alkalmazzák.</p>

Lipidszintet módosító szerek	↑lomitapid	A CYP3A4-inhibitorok növelik a lomitapid-expozíciót, az erős inhibitorok körülbelül 27-szeres expozíciófokozódást okoznak. A ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt a lomitapid koncentrációja várhatóan emelkedik. A Paxlovid és lomitapid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd a lomitapid alkalmazási előírását) (lásd 4.3 pont).
Foszfodiészteráz-(PDE5-) inhibitorok	↑avanafil (13-szoros, 2,4-szeres)	Az avanafil egyidejű alkalmazása Paxlovid-dal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑szildenafilfil (11-szeres, 4-szeres)	Az erektilis dysfunctio kezelésére alkalmazott sildenafilfil és az antiretrovirális szerként vagy farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir elővigyázatossággal adható egyidejűleg, és a sildenafilfil dózisa semmilyen körülmények között nem haladhatja meg a 25 mg-ot 48 órán belül. A sildenafilfil és Paxlovid egyidejű alkalmazása ellenjavallt pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).
	↑tadalafil (124%, ↔)	Az erektilis dysfunctio kezelésére alkalmazott tadalafil és az antiretrovirális szerként vagy farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir elővigyázatossággal, csökkentett, legfeljebb 72 óránként 10 mg-os tadalafil dózissal alkalmazható egyidejűleg, mialatt a mellékhatásokat fokozottan figyelemmel kell kísérni.
	↑vardenafil (49-szeres, 13-szoros)	A vardenafil Paxlovid-dal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Nyugtató-/altatószerek	↑klorazepát, ↑diazepám, ↑esztazolám, ↑flurazepám,	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg a klorazepát, diazepám, esztazolám és flurazepám emelkedett plazmakoncentrációját okozza, ezért ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

	<p>↑szájon át és parenterálisan alkalmazott midazolám</p>	<p>A midazolám nagymértékben metabolizálódik a CYP3A4 által. A Paxlovid-dal történő együttes alkalmazás a midazolám koncentrációjának nagyfokú emelkedéséhez vezethet. A midazolám plazmakoncentrációja várhatóan magasabb a midazolám szájon át történő alkalmazása esetében. Emiatt, a Paxlovid nem adható egyidejűleg szájon át alkalmazott midazolámmal (lásd 4.3 pont), míg a Paxlovid és a parenterálisan alkalmazott midazolám egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. A parenterálisan adott midazolám és egyéb proteázinhibitorok egyidejű alkalmazásából származó adatok arra utalnak, hogy a midazolám plazmakoncentrációja akár 3-4-szeresére is emelkedhet. A Paxlovid és a parenterálisan adott midazolám együttes alkalmazását az intenzív terápiás osztályon vagy hasonló ellátást nyújtani képes helyszínen kell elvégezni, ahol biztosított a beteg szoros klinikai megfigyelése és a megfelelő orvosi ellátás légzésdepresszió és/vagy elhúzódó sedatio előfordulása esetén. A midazolám dózismódosítása mérlegelhető, különösen akkor, ha a beteg több mint egy adag midazolámot kap.</p>
	<p>↑triazolám (> 20-szoros, 87%)</p>	<p>A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg emeli a triazolám plazmakoncentrációját, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
	<p>↓petidin (62%, 59%), ↑norpetidin metabolit (47%, 87%)</p>	<p>A petidin és ritonavir egyidejű alkalmazása ellenjavallt a metabolit, a norpetidin emelkedett plazmakoncentrációja miatt, amely analgetikus és a központi idegrendszer stimuláló aktivitással is rendelkezik. A norpetidin emelkedett koncentrációja fokozhatja a központi idegrendszerre gyakorolt hatások (pl. görcsrohamok) kockázatát (lásd 4.3 pont).</p>

	↑alprazolám (2,5-szeres, ↔)	Az alprazolám metabolizmusa a ritonavir bevezetését követően gátlódik. Elővigyázatosságra van szükség az alprazolám és az antiretrovirális szerként vagy farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir együttes alkalmazásának első néhány napjában, mielőtt az alprazolám metabolizmusának indukciója bekövetkezik.
	↑buspiron	A farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként adott ritonavir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan emeli a buspiron plazmakoncentrációját. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor a buspiront ritonavirral egyidejűleg alkalmazzák.
Altató hatású szerek	↑zolpidem (28%, 22%)	A zolpidem és ritonavir alkalmazható kombináltan túlzott szedatív hatás szoros monitorozása mellett.
Dohányzásról való leszokást támogató szerek	↓bupropion (22%, 21%)	A bupropiont elsősorban a CYP2B6 metabolizálja. A bupropiont a ritonavir ismételt dózisaival egyidejűleg alkalmazva várhatóan csökken a bupropion koncentrációja. Ezek a hatások a bupropion metabolizmusának indukcióját jelenthetik. Mivel azonban a ritonavirról megállapították, hogy <i>in vitro</i> gátolja a CYP2B6-ot, ezért a bupropion ajánlott dózisát nem szabad túllépni. A ritonavir hosszú távú alkalmazásával ellentétben, a ritonavir alacsony dózisban, rövid távon adva (naponta kétszer 200 mg 2 napon keresztül) nem mutatott jelentős interakciót a bupropionnal, ami arra utal, hogy a bupropionkoncentráció csökkenése néhány nappal a ritonavirral való együttadás megindítása után kezdődhet.

Szteroidok	inhalációs, injekció formájában adott vagy intranasalis flutikazon-propionát, budezonid, triamcinolon	A kortikoszteroidok szisztémás hatásairól, beleértve a Cushing-szindrómát és mellékvese-alulműködést (a kortizol plazmakoncentrációjának 86%-os csökkenését figyelték meg) számoltak be ritonavirt és inhalációs vagy intranasalis flutikazon-propionátot kapó betegeknél; hasonló hatás előfordulhat a CYP3A által metabolizált egyéb kortikoszteroidok, pl. a budezonid és triamcinolon esetében is. Ebből következőleg, az antiretrovirális szerként vagy farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir és ezen glükokortikoidok egyidejű alkalmazása nem javasolt, kivéve, ha a kezelés potenciális előnyei meghaladják a szisztémás kortikoszteroidhatás kockázatát. A lokális és szisztémás hatások szoros monitorozása mellett mérlegelni kell a glükokortikoid dózisének csökkentését vagy egy olyan glükokortikoidra való áttérést, amely nem szubsztrátja a CYP3A4-nek (pl. beklometazon). Továbbá, a glükokortikoidok megvonásakor hosszabb ideig tartó, fokozatos dóziscsökkentésre lehet szükség.
	↑dexametazon	A farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként adott ritonavir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan emeli a dexametazon plazmakoncentrációját. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor a dexametazont ritonavirral egyidejűleg alkalmazzák.
	↑prednizolon (28%, 9%)	A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor a prednizolont ritonavirral egyidejűleg alkalmazzák. A prednizolon metabolitjának AUC-értéke a ritonavirral való együttadás után 4 nappal 37%-kal, 14 nap után pedig 28%-kal emelkedett.
Pajzsmirigyhormon-pótló terápia	levotiroxin	A forgalomba hozatalt követően beszámoltak olyan esetekről, amelyek a ritonavirt tartalmazó termékek és a levotiroxin közötti potenciális kölcsönhatásra utalnak. A levotiroxinnal kezelt betegeknél a thyreoidea-stimuláló hormon (TSH) szintjének monitorozása szükséges a ritonavir-kezelés megkezdését és/vagy befejezését követően legalább egy hónapig.

Rövidítések: GPT=glutamát-piruvát transzamináz (ALAT); AUC = görbe alatti terület.

Más gyógyszerek hatása a PF-07321332-re

Az itraconazol többszöri, szájon át adott 200 mg-os dózisainak a PF-07321332-vel történő együttes alkalmazása növelte az AUC_{τ} és C_{\max} értékeket. A PF-07321332-höz tartozó AUC_{τ} és C_{\max} korrigált geometriai átlagainak (90%-os CI) aránya sorrendben 138,82% (129,25%, 149,11%), illetve 118,57% (112,50%, 124,97%) voltak, amikor a PF-07321332-t/ritonavirt az itraconazol többszöri dózisaival együttesen alkalmazták összehasonlítva a PF-07321332/ritonavir önmagában történő alkalmazásával.

A karbamazepin többszöri, szájon át adott 300 mg-os dózisainak a PF-07321332-vel történő együttes alkalmazása csökkentette az $AUC_{\text{végtelen}}$ és C_{\max} értékeket. A PF-07321332-höz tartozó $AUC_{\text{végtelen}}$ és C_{\max} korrigált geometriai átlagainak (90%-os CI) aránya sorrendben 44,50 % (90%-os CI: 33,77%, 58,65%), illetve 56,82% (90%-os CI: 47,04%, 68,62%), voltak, a 300 mg PF-07321332 és 100 mg ritonavir kombinációjának a karbamazepin többszöri dózisaival történő együttes alkalmazását követően, összehasonlítva a PF-07321332/ritonavir önmagában történő alkalmazásával.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Nem állnak rendelkezésre olyan adatok a Paxlovid terhes nőknél való alkalmazására vonatkozóan, amelyek információt nyújthatnának a gyógyszerrel összefüggő kedvezőtlen fejlődési kimenetel kockázatáról. A fogamzóképes nőknek kerülniük kell a teherbe esést a Paxlovid-kezelés ideje alatt, valamint elővigyázatosságból a Paxlovid-kezelés befejezését követő 7 nap során.

A ritonavir alkalmazása csökkentheti a kombinált hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. A kombinált hormonális fogamzásgátlót szedő betegeknek azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak hatékony alternatív fogamzásgátló módszert vagy egy kiegészítő barrier elvű fogamzásgátló módszert a Paxlovid-kezelés során, valamint a Paxlovid-kezelés abbahagyását követő első menstruációs ciklus alatt (lásd 4.5 pont).

Terhesség

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a Paxlovid terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan.

A patkányokkal és nyulakkal végzett embryofoetalis fejlődési toxicitási vizsgálatok során a PF-07321332 egyetlen vizsgált dózisa esetén sem tapasztaltak a foetalis morfológiára vagy az embryofoetalis életképességre vonatkozó hatásokat, bár alacsonyabb foetalis testtömeget megfigyeltek nyulak esetén (lásd 5.3 pont).

A terhességük során ritonavirrel kezelt, nagyszámú nő bevonásával végzett vizsgálatból származó adatok nem utalnak a fejlődési rendellenességek arányának növekedésére a fejlődési rendellenességeket nyomon követő populációsintű rendszerek által megfigyelt arányokhoz képest.

Az állatokkal végzett ritonavir-vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

A Paxlovid alkalmazása nem javasolt a terhesség alatt, valamint fogamzásgátlást nem használó fogamzóképes korú nőknél, hacsak a beteg klinikai állapota a Paxlovid-kezelést szükségessé nem teszi.

Szoptatás

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a Paxlovid szoptató nőknél történő alkalmazására vonatkozóan.

Nem ismert, hogy a PF-07321332 kiválasztódik-e a humán vagy az állati anyatejbe, illetve nem ismert a szoptatott újszülöttre/csecsemőre gyakorolt hatása, valamint a tejtermelésre gyakorolt hatása sem. Korlátozott mennyiségű publikált adat alapján a ritonavir kimutatható az anyatejben. Nem áll rendelkezésre információ a ritonavir szoptatott újszülöttre/csecsemőre, illetve tejtermelésre gyakorolt hatásairól. Az újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Paxlovid-kezelés alatt, valamint elővigyázatosságból a Paxlovid befejezését követő 7 nap során a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán eredetű adatok a Paxlovid (PF-07321332 és ritonavir) vagy az önmagában adott ritonavir termékenységre gyakorolt hatásáról. Sem a PF-07321332, sem a ritonavir, külön vizsgálva, nem gyakorolt hatást a patkányok termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Paxlovid várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az 5 napon keresztül 12 óránként alkalmazott Paxlovid-kezelés (300 mg PF-07321332 és 100 mg ritonavir kombinációja), valamint az utolsó dózis alkalmazását követő 34 nap során a következők voltak: dysgeusia (5,6%), diarrhoea (3,1%), fejfájás (1,4%) és hányás (1%).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi, 2. táblázatban szereplő mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: A Paxlovid esetén jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Gyakorisági kategória	Mellékhatások
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Dysgeusia, fejfájás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Diarrhoea, hányás

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére:

Magyarország

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu

4.9 Túlادagolás

A Paxlovid túlادagolásának kezelése általános tüneti beavatkozásokból kell, hogy álljon, melyek közé a vitális jelek ellenőrzése és a beteg klinikai állapotának megfigyelése tartozik. A Paxlovid-túlادagolás esetére nem áll rendelkezésre specifikus antidotum.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: {csoport}, ATC kód: még nincs meghatározva

Hatásmechanizmus

A PF-07321332 a SARS-CoV-2 fő proteázának (Mpro) peptidomimetikus inhibitora, amelyet 3C-szerű proteáznak (3CLpro) vagy nsp5 proteáznak is neveznek. A SARS-CoV-2 Mpro gátlása miatt a fehérje nem képes a poliprotein prekursorok feldolgozására, ami a vírusreplikáció akadályozottságához vezet.

A ritonavir gátolja a PF-07321332 CYP3A általi metabolizmusát, ezáltal növelve a PF-07321332 plazmakoncentrációját.

Antivirális hatás

A PF-07321332 a gyógyszerexpozíciót követő 3. napon antivirális hatást mutatott a dNHBE sejtek (primer humán tüdő alveolaris epithelialis sejtvonal) SARS-CoV-2 általi fertőzése ellen (EC₅₀: 61,8 nM; EC₉₀: 181 nM). A PF-07321332 sejt kultúrában antivirális aktivitást (az alacsony nanomoláris tartományban ≤ 3-szoros EC₅₀-értékekkel az USA-WA1/2020 izolátum értékeihez képest) mutatott az alfa (B.1.1.7), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), lambda (C.37), mü (B.1.621) és omikron (B.1.1.529) variánsokhoz tartozó SARS-CoV-2-izolátumok ellen. A vizsgált variánsok közül a béta (B.1.351) variáns volt a legkevésbé érzékeny, amely körülbelül 3,3-szeres érzékenységsökkenést mutatott az USA-WA1/2020 izolátumhoz képest.

Rezisztencia

Jelenleg nem áll rendelkezésre információ a SARS-CoV-2 vírus PF-07321332-vel szembeni antivirális rezisztenciájával kapcsolatban. A PF-07321332-vel szembeni rezisztencia szelekciójának értékelésére irányuló, SARS-CoV-2-vel végzett sejt kultúra- és klinikai vizsgálatok még nem fejeződtek be. Csak *in vitro*, egerhepatitis-vírus (MHV) Mpro proteázával végzett rezisztenciaszelekciós vizsgálat elérhető. A

vizsgálat a PF-07321332 készítmény 4,4–5-szörös érzékenységsökkenését mutatta az MHV-Mpro 5 mutációját (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) hordozó módosult vírusok ellen 10 passzázs után a sejt kultúrában. Ennek jelentősége a SARS-CoV-2 esetében nem ismert.

Klinikai hatásosság

A Paxlovid hatásossága az időközi elemzés és az azt támogató EPIC-HR vizsgálat – egy nem hospitalizált, tüneteket mutató, laboratórium által igazoltan SARS-CoV-2-fertőzésben szenvedő felnőtt résztvevők körében végzett, II/III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat – végső elemzésén alapul. A résztvevők 18 évesek vagy annál idősebbek voltak, és a betegség súlyossá válásának szempontjából a következő kockázati tényezők közül legalább 1 fennállt náluk: diabetes, túlsúly (BMI > 25), krónikus tüdőbetegség (beleértve az asthmát), krónikus vesebetegség, aktuális dohányzás, immunszuppresszív betegség vagy immunszuppresszív kezelés, cardiovascularis betegség, hypertonia, sarlósejtes vérszegénység, idegrendszeri fejlődési rendellenességek, aktív daganatos betegség, gyógyszerhez vagy orvostechikai eszközhöz kötött állapot („technológiai függőség”), vagy pedig legalább 60 éves életkor, függetlenül a társbetegségektől. A vizsgálatba azon résztvevőket vonták be, akiknél a COVID-19 tünetei ≤ 5 napon belül jelentkeztek. A vizsgálatból kizárták azokat a személyeket, akik kórtörténetében korábbi COVID-19-fertőzés vagy -védőoltás szerepelt.

A résztvevőket úgy randomizálták (1:1 arányban), hogy orálisan 12 óránként 5 napon keresztül Paxlovid-ot (300 mg PF-07321332 és 100 mg ritonavir) vagy placebót kapjanak. Az elsődleges hatásossági végpont azon résztvevők aránya volt, akiknél a COVID-19-hez kapcsolódó hospitalizációra volt szükség, illetve akik bármilyen okból elhunytak a 28. napig. Az elemzést a módosított beválasztás szerinti (modified intent-to-treat, mITT) elemzési csoportban (minden olyan kezelt résztvevő, akiknél a tünetek legfeljebb 3 nap után jelentkeztek, és akik kiinduláskor nem még nem kaptak és nem is volt várható, hogy kapni fognak COVID-19 elleni terápiás, monoklonális antitest- [mAb-] kezelést), az mITT1 elemzési csoportban (minden olyan kezelt résztvevő, akiknél a tünetek legfeljebb 5 nap után jelentkeztek, és akik kiinduláskor még nem kaptak és nem volt is várható, hogy kapni fognak COVID-19 elleni terápiás, mAb-kezelést) és az mITT2 elemzési csoportban (minden olyan kezelt résztvevő, akiknél a tünetek legfeljebb 5 nap után jelentkeztek) végezték el.

Összesen 2246 résztvevőt randomizáltak Paxlovid- vagy placebokezelésre. Kiinduláskor az átlagos életkor 46 év volt, a résztvevők 13%-a 65 éves vagy idősebb volt (3%-uk 75 éves vagy idősebb); 51% volt férfi; 72% fehér bőrű, 5% fekete bőrű, 14% ázsiai és 45% hispán vagy latin-amerikai. A résztvevők 66%-ánál a tünetek a vizsgálati kezelés megkezdése után ≤ 3 nappal jelentkeztek; a résztvevők 81%-ának BMI-értéke > 25 kg/m² volt (37%-uknál a BMI > 30 kg/m²); a résztvevők 12%-a diabetes mellitusban szenvedett; a vizsgált populáció kevesebb mint 1%-a volt immunhiányos, a résztvevők 47%-a a kiinduláskor szerológiai negatív volt és 51%-a volt szerológiai pozitív. Az átlagos kiindulási vírusterhelés 4,63 log₁₀ kópia/ml (szórás 2,87) volt; a résztvevők 26%-ánál a kiindulási vírusterhelés > 10⁷ (kópia/ml) volt; a résztvevők 6,2%-a kapott, vagy várható volt, hogy kapni fog COVID-19 elleni terápiás mAb-kezelést a randomizáció időpontjában, ezért őket kizárták az mITT és mITT1 elemzési csoportokból. Az elsődleges SARS-CoV-2 variáns mindkét kezelési karon Delta (98%) volt, többnyire 21J kládú (időközi elemzés alapján).

A Paxlovid-ot és a placebót kapó csoport kiinduláskori demográfiai és betegségjellemzői kiegyenlítettek voltak.

Az elsődleges hatásosság meghatározása az mITT populáció 774 alanyának tervezett időközi elemzésén alapult. A becsült kockázatsökkenés –6,3% volt, nem korrigált 95%-os CI-vel (–9,0%, –3,6%) és (–10,61%, –2,02%) 95%-os CI-vel a multiplicitással korrigálva. A kétoldalas p-érték < 0,0001 volt, 0,002-es kétoldalas szignifikanciaszint mellett.

A 3. táblázat az elsődleges végpont mITT1 elemzési populációban mért eredményeit ismerteti az összes rendelkezésre álló adatra vonatkozóan a vizsgálat végső befejezésekor.

3. táblázat: A hatásossági eredmények azon COVID-19-ben szenvedő, nem hospitalizált felnőtteknél, akiket a tünetek megjelenésétől számított 5 napon belül kezelték, és akik a kiinduláskor nem részesültek COVID-19 monoklonálisantitest-kezelésben (mITT1 elemzési készlet)

	Paxlovid (N = 1039)	Placebo (N = 1046)
COVID-19-hez kapcsolódó hospitalizáció vagy halálozás bármilyen okból kifolyólag a 28. napig		
n (%)	8 (0,8%)	66 (6,3%)
A placebohoz képest mért csökkenés ^a [95%-os CI], %	-5,62 (-7,21, -4,03)	
Bármely okból bekövetkező halál a 28. napig, %	0	12 (1,1%)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum.

- a. A 28. napig hospitalizált vagy elhalálozott résztvevők becsült kumulatív arányát minden kezelési csoport esetén a Kaplan–Meier-módszerrel számították ki, ahol a 28. napig nem hospitalizált és nem elhalálozott státuszú alanyokat a vizsgálat abbahagyásakor cenzúrázták.

A becsült kockázatsökkenés -5,8% volt 95%-os CI (-7,8%, -3,8%) mellett azoknál a résztvevőknél, akik a tünetek megjelenésétől számított 3 napon belül kaptak kezelést, és -5,2% 95%-os CI mellett (-7,9%, -2,5%) az mITT1 alcsoportban, akik a tünetek megjelenésétől több mint 3 nappal kaptak kezelést. A végső mITT és mITT2 elemzési populációkban konzisztens eredményeket figyeltek meg. Az mITT elemzési populációban összesen 1379 alany szerepelt. Az események aránya 5/697 (0,72%) volt a Paxlovid-csoportban és 44/682 (6,45) volt a placebo csoportban.

4. táblázat: A COVID-19 progressziója (hospitalizáció vagy halál) a 28. napig olyan tüneteket mutató felnőtteknél, akiknél fokozott a betegség súlyossá válásának kockázata; mITT elemzési csoport

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Betegek száma	N = 1039	N = 1046
Negatív szerológia	n = 487	n = 505
Hospitalizált vagy elhunyt betegek ^a (%)	7 (1,4%)	58 (11,5%)
A 28 nap során mért becsült arány [95%-os CI], %	1,47 (0,70, 3,05)	11,71 (9,18, 14,89)
A placebohoz képest mért csökkenés [95%-os CI]	-10,25 (-13,28, -7,21)	
p-érték	p < 0,0001	
Pozitív szerológia	n = 540	n = 528
Hospitalizált vagy elhunyt betegek ^a (%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)
A 28 nap során mért becsült arány [95%-os CI], %	0,19 (0,03, 1,31)	1,52 (0,76, 3,02)
A placebohoz képest mért csökkenés [95%-os CI]	-1,34 (-2,45, -0,23)	
p-érték	p = 0,0180	

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; mITT = módosított beválasztás szerinti populáció. A vizsgálati kezelésekre randomizáltan beosztott valamennyi résztvevő, aki legalább 1 adag vizsgálati kezelést kapott; a kiinduláskor nem kapott még COVID-19 elleni terápiás monoklonális antitest-kezelést, és nem is volt várható, hogy kapni fog; és ≤ 5 nappal a COVID-19 tüneteinek megjelenése után már kezelésben részesült.

A szeropozitivitást abban az esetben határozták meg, ha a gazdaszervezet S vagy N vírusfehérjékkel szembeni antitestjeire specifikus szerológiai immunológiai teszt eredménye pozitív volt.

A 2 kezelési csoportban az arányok különbségét, és az adatok normál közelítésén alapuló 95%-os konfidenciaintervallumát mutatjuk be.

- a. COVID-19-hez köthető hospitalizáció vagy bármilyen okból bekövetkező halál.

Az mITT1 hatásosságra vonatkozó eredményei konzisztensek voltak a résztvevők alcsoportjai között, ideértve az életkort (≥ 65 év), a BMI-t ($BMI > 25$ és $BMI > 30$) és a diabetest.

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Paxlovid vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a COVID-19 kezelése indikációjában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A PF-07321332/ritonavir farmakokinetikáját egészséges résztvevőkkel vizsgálták.

A ritonavirt farmakokinetikai hatásfokozóként alkalmazzák a PF-07321332 mellett, ami a PF-07321332 magasabb szisztémás koncentrációját eredményezi.

A naponta kétszer 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg, illetve 500 mg/100 mg PF-07321332 és ritonavir ismételt adagolásakor az egyensúlyi állapotban mért szisztémás expozíció növekedése alacsonyabb, mint a dózisarányos érték. A 10 napon át tartó többszöri adagolás során a 2. napon érték el az egyensúlyi állapotot – körülbelül 2-szeres mértékű akkumulációval. Az 5. napon mért szisztémás expozíció minden dózis esetén hasonló volt a 10. napon mérthez.

Felszívódás

A 300 mg PF-07321332 és 100 mg ritonavir egyszeri adagjának orális beadását követően a PF-07321332 C_{max} -értékének és az $AUC_{végtelen}$ -értékének geometriai átlaga egyensúlyi állapotban 2,21 mikrogramm/ml és 23,01 mikrogramm•óra/ml volt. A C_{max} eléréséig eltelt medián idő (T_{max}) 3,00 óra volt. A terminális eliminációs felezési idő számtani átlaga 6,1 óra volt.

A 300 mg PF-07321332 és 100 mg ritonavir egyszeri adagjának orális beadását követően a ritonavir C_{max} -értékének és $AUC_{végtelen}$ -értékének geometriai átlaga egyensúlyi állapotban 0,36 mikrogramm/ml és 3,60 mikrogramm•óra/ml volt. A C_{max} eléréséig eltelt medián idő (T_{max}) 3,98 óra volt. A terminális eliminációs felezési idő számtani átlaga 6,1 óra volt.

Az étel orális felszívódásra gyakorolt hatása

A ritonavir-tablettával együtt adott PF-07321332 szuszpenziós készítmény magas zsirtartalmú étkezés során történő alkalmazását követően a PF-07321332-expozíció mérsékelten (az átlagos C_{max} körülbelül 15%-kal, az átlagos $AUC_{utolsó}$ 1,6%-kal) emelkedett az éhomi állapotokhoz képest.

Eloszlás

A PF-07321332 fehérjekötődése humán plazmában körülbelül 69%-os.

A ritonavir fehérjekötődése humán plazmában körülbelül 98-99%-os.

Biotranszformáció

A PF-07321332-t ritonavir egyidejű alkalmazása nélkül értékelő *in vitro* vizsgálatok alapján a PF-07321332-t elsősorban a CYP3A4 enzim metabolizálja. *In vitro* a PF-07321332 nem gátolja reverzibilisen a CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 és CYP1A2 enzimeket klinikailag releváns koncentrációkban alkalmazva. A PF-07321332 nem indukálószer vagy szubsztrátja más CYP-enzimeknek, kivéve a CYP3A enzimet, amelynek a PF-07321332/ritonavir egy inhibitora. A PF-07321332 ritonavirrel történő együttes alkalmazása gátolja a PF-07321332 metabolizmusát. A plazmában az egyetlen megfigyelt, gyógyszerhez köthető entitás a változatlan PF-07321332 volt. A székletben és a vizeletben kisebb oxidatív metabolitokat figyeltek meg.

Humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a citokróm P450 3A (CYP3A) a ritonavir metabolizmusában szerepet játszó fő izoforma, a CYP2D6 azonban szintén hozzájárul az M–2 oxidációs metabolit kialakulásához.

A ritonavir kis dózisban jelentős hatást gyakorol más proteázinhibitorok (és más, a CYP3A4 által metabolizált készítmények) farmakokinetikájára, más proteázinhibitorok pedig befolyásolhatják a ritonavir farmakokinetikáját.

Elimináció

Ritonavirrel való együttes alkalmazás esetén a PF-07321332 elsődleges eliminációs útvonala az intakt gyógyszer renalis excretiója volt. A PF-07321332 300 mg-os adagjának körülbelül 49,6%-a volt kimutatható a vizeletben, illetve 35,3%-a a székletben. A gyógyszerből származó predomináns anyag az excretumban a PF-07321332 volt, amelyhez végbemenő hidrolízisből származó metabolitok kis mennyisége társult. A plazmában az egyetlen számszerűen mérhető, gyógyszerből származó anyag a változatlan PF-07321332 volt.

A radioaktívan jelölt ritonavirrel végzett humán vizsgálatok kimutatták, hogy a ritonavir elsősorban a hepatobiliaris rendszeren keresztül eliminálódik; a radioaktív jelzés körülbelül 86%-a volt kimutatható a székletben; ennek egy része valószínűsíthetően fel nem szívódott ritonavir.

Különleges betegcsoportok

A PF-07321332/ritonavir készítmény farmakokinetikáját életkor és nem alapján nem értékelték.

Rasszok és etnikai csoportok

A japán résztvevők szisztémás expozíciója számszerűsíthetően alacsonyabb volt, de klinikailag jelentős mértékben nem különbözött a nyugati résztvevőkéitől.

Károsodott veseműködésű betegek

Az egészséges, vesekárosodásban nem szenvedő kontrollszemélyekhez képest a PF-07321332 C_{max} - és AUC-értéke enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél 30%-kal és 24%-kal, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél 38%-kal és 87%-kal, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél pedig 48%-kal és 204%-kal volt magasabb.

Károsodott májműködésű betegek

A PF-07321332 PK-értéke közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem különbözött szignifikánsan a májkárosodásban nem szenvedő egészséges kontrollokhoz képest. A közepesen súlyos májkárosodást (teszt) a normál májfunkcióhoz hasonlítva (referencia) a PF-07321332 AUC_{inf}- és C_{max} -

értékek korrigált geometriai átlagának aránya (90%-os CI) 98,78% (70,65%, 138,12%), illetve 101,96%, (74,20%, 140,11%) volt.

A PF-07321332/ritonavir készítményt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél még nem vizsgálták.

A PF-07321332/ritonavir készítménnyel végzett interakciós vizsgálatok

Az önmagában alkalmazott PF-07321332 humán májmikroszómákkal végzett vizsgálata alapján a PF-07321332 oxidatív metabolizmusának fő lebonyolítója a CYP3A4. A ritonavir a CYP3A inhibitora, ezáltal növeli a PF-07321332 és más olyan gyógyszerek plazmakoncentrációját, amelyeket elsősorban a CYP3A metabolizál. Annak ellenére, hogy ritonavirrel mint farmakokinetikai hatásfokozóval együtt alkalmazzák, erős inhibitorok és induktorok potenciálisan megváltoztathatják a PF-07321332 farmakokinetikáját.

In vitro a PF-07321332 nem gátolja reverzibilisen a CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 és CYP1A2 enzimeket klinikailag releváns koncentrációkban alkalmazva. *In vitro* vizsgálatok adatai alapján a PF-07321332 indukálhatja a CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 és CYP2C9 enzimeket. Ennek klinikai relevanciája nem ismert. Az *in vitro* adatok alapján a PF-07321332 kismértékben képes gátolni a BCRP-t, MATE2K-t, OAT1-et, OAT3-at, OATP1B3-at és OCT2-t. A PF-07321332 potenciálisan gátolja a MDR1-et, MATE1-et, OCT1-et és az OATP1B1-et klinikailag releváns koncentrációkban alkalmazva.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A PF-07321332 és ritonavir kombinációjával nem végeztek nem klinikai biztonságossági vizsgálatokat.

PF-07321332

Az ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási vizsgálatok során nem tártak fel a PF-07321332 által jelentett kockázatokat. Patkányokkal végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg a fertilitásra és az embryofoetális fejlődésre gyakorolt nemkívánatos hatásokat. Egy vemhes nyulakkal végzett vizsgálat során a foetális testtömeg nemkívánatos csökkenését figyelték meg, jelentős anyai toxicitás jelei nélkül. A szisztémás expozíció (AUC₂₄) nyulaknál a foetális testtömegre gyakorolt nemkívánatos hatás nélkül alkalmazható maximális dózis mellett körülbelül 3-szorosa volt a Paxlovid ajánlott terápiás dóziséval embereknél elért expozíciónak.

A PF-07321332 esetén nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Ritonavir

A ritonavir állatokkal végzett, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatai a májat, a retinát, a pajzsmirigyet és a veséket azonosították fő célszervekként. A májelváltozások hepatocellularis, epeúti és fagocitaelemeket érintettek, és a májenzimszintek emelkedésével jártak. A ritonavir esetén a retinalis pigment epitheliumának hyperplasiáját és a retina degenerációját minden, rágszálókkal végzett vizsgálat során észlelték, a kutyák esetén azonban nem. Az ultrastrukturális bizonyítékok arra utalnak, hogy ezek a retinaelváltozások a foszfolipidózis következtében alakulhatnak ki. A klinikai vizsgálatok során azonban nem tártak fel a gyógyszer által kiváltott szemészeti elváltozásokra utaló bizonyítékokat ember esetén. A ritonavir-kezelés abbahagyása után minden pajzsmirigy-elváltozás reverzibilisnek bizonyult. A humán klinikai vizsgálatok nem mutattak klinikailag jelentős változást a pajzsmirigyfunkció-vizsgálatok során.

Patkányoknál renalis elváltozásokat, köztük tubularis degenerációt, krónikus gyulladást és proteinuriát figyeltek meg; úgy vélik, ezek fajspecifikus spontán betegségek tulajdoníthatók. Továbbá a klinikai vizsgálatok során nem észleltek klinikailag jelentős renalis elváltozást.

A genotoxicitási vizsgálatok nem tártak fel a ritonavir által jelentett kockázatokat. Patkányokkal és egerekkel ritonavirral végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatok ezen fajokra jellemző daganatképző potenciált mutattak ki, de nem valószínű, hogy ennek humán jelentősége lenne.

A ritonavir patkányok esetén nem volt hatással a termékenységre. A patkányoknál megfigyelt fejlődési toxicitás (embrionális letalitás, csökkent foetalis testtömeg, késleltetett csontosodás és zsigeri változások, beleértve a herék késleltetett leereszkedését) főként az anyaállatra nézve toxikus mértékű dózisok esetén fordult elő. Nyulaknál fejlődési toxicitás (embrionális letalitás, csökkent alomméret és csökkent foetalis testtömeg) az anyaállatra nézve toxikus mértékű dózisok esetén fordult elő.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

PF-07321332 filmtabletta

Tablettamag:

Mikrokristályos cellulóz

Laktóz-monohidrát

Kroszkarmellóz-nátrium

Kolloid szilícium-dioxid

Nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat:

Hidroxipropil-metilcellulóz (E464)

Titán-dioxid (E171)

Polietilén-glikol (E1521)

Vörös vas-oxid (E172)

Ritonavir filmtabletta

Tablettamag:

Kopovidon

Szorbitán-laurát

Vízmentes, kolloid szilícium-dioxid (E551)

Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát

Nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat:

Hípromellóz (E464)

Titán-dioxid (E171)

Makrogol (E1521)

Hidroxipropil-cellulóz (E463)

Talkum (E553b)

Vízmentes, kolloid szilícium-dioxid (E551)

Poliszorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

1 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Hűtőszekrényben nem tárolható és nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 tablettá OPA/A1/PVC buborékcsomagolási egységekben.

5 db, egy-egy napra elegendő adagot (összesen 30 tablettát) tartalmazó buborékcsomagolási egység dobozban.

Minden buborékcsomagolási egység 4 db PF-07321332-tablettát és 2 db ritonavir-tablettát tartalmaz reggeli és esti adagként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüsszel
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1625/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. január 28.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2022. január 28.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.