

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver bleik filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af PF-07321332*.

Hver hvít filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af ritonaviri.

* PF-07321332 stendur fyrir efni með efnaheitið:

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cýánó-2-((3S)-2-oxópyrrolidín-3-ýl)etyl)-3-((2S)-3,3-dímetýl-2-(2,2,2-tríflúoróasetamíð)butánóýl)-6,6-dímetýl-3-azabísýkló[3.1.0]hexan-2-karboxamíð.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver bleik 150 mg filmuhúðuð tafla af PF-07321332 inniheldur 176 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

PF-07321332

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Bleik, sporöskjulaga, u.þ.b. 17,6 mm löng og 8,6 mm breið, þrykkt með „PFE“ á annarri hliðinni og „3CL“ á hinni hliðinni.

Ritonavir

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Hvít til beinhvít, hylkislaga tafla, u.þ.b. 17,1 mm löng og 9,1 mm breið, þrykkt með „H“ á annarri hliðinni og „R9“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Paxlovid er ætlað til meðferðar við kórónaveirusjúkdómi 2019 (COVID-19) hjá fullorðnum sem ekki þurfa á súrefnisgjöf að halda og sem eru í aukinni hættu á að sjúkdómurinn versni og verði alvarlegur (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 300 mg PF-07321332 (tvær 150 mg töflur) ásamt 100 mg af ritonaviri (ein 100 mg tafla), allt tekið inn á sama tíma á 12 klst. fresti í 5 daga. Gefa skal Paxlovid eins fljótt og hægt er eftir að COVID-19 hefur verið greindur og innan 5 daga eftir að einkenni koma fram. Ráðlegt

er að ljúka allri 5 daga meðferðaráætluninni jafnvel þótt leggja þurfi sjúklinginn á sjúkrahús vegna alvarlegs eða lífshættulegs COVID-19 eftir að meðferð með Paxlovid er hafin.

Ef sjúklingurinn gleymir að taka skammt af Paxlovid og minna en 8 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal sjúklingurinn taka skammtinn eins fljótt og auðið er og halda áfram eðlilegri skammtaáætlun. Ef meira en 8 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn skal sjúklingurinn ekki taka skammtinn sem gleymst hefur heldur taka næsta skammt á venjulegum áætlunartíma. Sjúklingurinn á ekki að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta handa sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR \geq 60 til $<$ 90 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR \geq 30 til $<$ 60 ml/mín.) skal minnka skammtinn af Paxlovid í PF-07321332/ritonavir 150 mg/100 mg á 12 klst. fresti í 5 daga til að forðast of mikla útsetningu (þessi skammtabreyting hefur ekki verið rannsökuð klínískt). Ekki á að nota Paxlovid hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi [eGFR $<$ 30 ml/mín, þ.m.t. sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem gangast undir blóðskilun] (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sérstök aðgæsla varðandi sjúklinga með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi

Hver þynnupakkning til eins dags notkunar er í tveimur hlutum, sem hvor inniheldur tvær PF-07321332 töflur og eina ritonavir töflu, en samtals er þetta venjulegur dagskammtur. Því þarf að vekja athygli sjúklinga með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi á því að þeir eiga aðeins að taka eina PF-07321332 töflu ásamt ritonavir töflunni á 12 klst. fresti.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta af Paxlovid handa sjúklingum með vægt skerta (Child-Pugh stig A) eða miðlungi alvarlega skerta (Child-Pugh stig B) lifrarstarfsemi. Ekki á að nota Paxlovid hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Samhliða meðferð sem inniheldur ritonavir eða cobicistat

Ekki þarf að aðlaga skammta af Paxlovid. Sjúklingar sem eru greindir með sýkingu af völdum HIV-veiru eða lifrabólgu C veiru og fá meðferð sem inniheldur ritonavir eða cobicistat eiga að halda meðferð sinni áfram samkvæmt fyrirmælum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Paxlovid hjá sjúklingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

PF-07321332 verður að gefa samhliða ritonaviri. Misbrestur á réttri gjöf PF-07321332 samhliða ritonaviri veldur því að plasmabéttni PF-07321332 verður ekki nægjanleg fyrir æskileg meðferðaráhrif.

Paxlovid má taka með eða án matar. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi og þær má ekki tyggja, brjóta eða mylja, þar sem engar upplýsingar um slíkt liggja fyrir.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Lyf sem eru mjög háð CYP3A fyrir úthreinsun og sem geta valdið alvarlegum og/eða lífshættulegum viðbrögðum við aukna þéttni.

Lyf sem eru öflugir CYP3A örvar þar sem verulega minnkuð plasmabéttni PF-07321332/ritonavirs getur hugsanlega tengst minni veirusvörun og hugsanlega ónæmi.

Ekki má hefja notkun Paxlovid strax eftir að notkun einhvers af eftirfarandi lyfjum er hætt vegna seinkunar á lokum áhrifa CYP3A örva sem nýlega er hætt að nota (sjá kafla 4.5).

Upptalning lyfja hér fyrir neðan er aðeins til leiðbeiningar, en er ekki tæmandi upptalning allra hugsanlegra lyfja sem ekki má nota samhliða Paxlovid.

- Alfa 1-adrenviðtakablokki: alfuzosin
- Verkjastillandi lyf: petidin, piroxicam, propoxýfen
- Lyf við hjartaöng: ranolazin
- Krabbameinslyf: neratinib, venetoclax
- Lyf við hjartsláttartruflunum: amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, quinidín
- Sýklalyf: fusidínsýra, rifampicin
- Krampastillandi lyf: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin
- Lyf við þvagsýrugigt: colchicin
- Andhistamínlyf: astemizol, terfenadin
- Geðrofslyf/sefandi lyf: lurasidon, pimozid, clozapin, quetiapín
- Ergotafleiður: dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin
- Lyf sem hafa áhrif á þarmahreyfingar: cisaprid
- Náttúruylf: jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)
- Lyf sem hafa áhrif á blóðfitur:
 - o HMG-CoA redúktasahemlar: lovastatin, simvastatin
 - o Hemlar flutningspróteina þríglýseríða í frymisögnum (MTTP): lomitapid
- PDE5 hemlar: avanafil, sildenafil, vardenafil
- Róandi lyf/svefnlyf: clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam til inntöku og triazolam

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hætta á alvarlegum aukaverkunum vegna milliverkana við önnur lyf

Gjöf Paxlovid, sem er CYP3A hemill, hjá sjúklingum sem fá lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A, eða gjöf lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A er hafin hjá sjúklingum sem þegar fá Paxlovid, getur aukið plasmabéttni lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A.

Gjöf lyfja sem eru CYP3A hemlar getur aukið þéttni Paxlovid og gjöf lyfja sem eru CYP3A örvar getur minnkað þéttni Paxlovid.

Þessar milliverkanir geta haft eftirfarandi áhrif:

- Klínískt marktækar aukaverkanir sem geta valdið alvarlegum, lífshættulegum eða banvænum tilvikum vegna aukinnar útsetningar fyrir lyfjum sem eru notuð samhliða.
- Klínískt marktækar aukaverkanir vegna meiri útsetningar fyrir Paxlovid.
- Minnkuð meðferðaráhrif Paxlovid og hugsanlega veiruónæmi.

Sjá töflu 1 fyrir lyf sem ekki má nota samhliða PF-07321332/ritonaviri og fyrir hugsanlega marktækar milliverkanir við önnur lyf (sjá kafla 4.5). Íhuga skal hugsanlegar milliverkanir við önnur lyf áður en meðferð með Paxlovid er hafin og meðan á henni stendur. Fara skal yfir lyf sem gefin eru samhliða Paxlovid og fylgjast skal með sjúklingnum með tilliti til aukaverkana í tengslum við lyf sem gefin eru samhliða.

Alvarlega skert nýrnastarfsemi

Engin klínísk gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (þ.m.t. sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi). Samkvæmt gögnum um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2) gæti notkun Paxlovid hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi leitt til of mikillar útsetningar og hugsanlegra eiturráhrifa. Meðan sérstakar rannsóknir hafa ekki verið gerðar er ekki unnt að ráðleggja skammtabreytingar. Því á ekki að nota Paxlovid hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín, þ.m.t. sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem gangast undir blóðskilun).

Alvarlega skert lifrarstarfsemi

Engin gögn um lyfjahvörf eða klínísk gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Því á ekki að nota Paxlovid hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá hækkun lifrartransamínasa, lifrabólgu og gulu hjá sjúklingum sem fengu ritonavir. Því skal gæta varúðar þegar Paxlovid er gefið sjúklingum sem eru með lifrarsjúkdóm, óeðlileg gildi lifrarsíma eða lifrabólgu.

Hætta á myndun ónæmis gegn lyfinu hjá HIV-1 veirunni

Vegna þess að PF-07321332 er gefið ásamt ritonaviri getur verið hætt á því að ónæmi gegn HIV-próteasahemlum myndist hjá HIV-1 veirunni, hjá einstaklingum með ómeðhöndlaða eða ógreinda HIV-1 sýkingu.

Hjálparefni

PF-07321332 töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

PF-07321332 og ritonavir töflur innihalda hvorar um sig minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. eru sem næst natríumlausar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) er CYP3A hemill og getur aukið plasmabéttni lyfja sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A. Lyf sem umbrotna verulega fyrir tilstilli CYP3A og eru með mikil umbrot við fyrstu umferð virðast viðkvæmust fyrir mikilli aukningu á útsetningu þegar þau eru gefin samhliða PF-07321332/ritonaviri. Þar af leiðandi er samhliða gjöf PF-07321332/ritonavirs með lyfjum sem eru afar háð CYP3A fyrir úthreinsun og þar sem aukin plasmabéttni þeirra tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum tilvikum, ekki ráðlögð (sjá töflu 1).

Ritonavir hefur mikla sækni í mörg cýtókróm P450 (CYP) ísóensím og getur hindrað oxun, í þessari röð: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir hefur einnig mikla sækni í P-glýkóprótein (P-gp) og getur hindrað virkni þessa flutningspróteins. Ritonavir getur örvað glúkúróníðtengingu og oxun af völdum CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 og aukið þannig umbrot sumra lyfja sem umbrotin eru eftir þessum ferlum og getur leitt til minnkaðrar altæktrar útsetningar fyrir slíkum lyfjum, sem getur dregið úr eða stýtt lækningaleg áhrif þeirra.

Eingöngu skal íhuga samhliða gjöf annarra CYP3A hvarfefna sem hugsanlega geta valdið marktækum milliverkunum (sjá töflu 1) ef ávinningur vegur þyngra en áhætta.

PF-07321332 og ritonavir eru CYP3A hvarfefni. Þar af leiðandi geta lyf sem örva CYP3A minnkað plasmabéttni PF-07321332 og ritonavirs og dregið úr meðferðaráhrifum Paxlovid.

Í varúðarskyni á að gera ráð fyrir að milliverkanir sem eiga við um notkun ritonavirs við langvinnri HIV-sýkingu (600 mg tvisvar á dag ef lyfið er upphaflega notað gegn retróveirusýkingu og 100 mg tvisvar á dag ef lyfið er notað ásamt andretróveirulyfjum til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöndur) eigi við um Paxlovid. Frekari rannsóknir gætu gert kleift að aðlaga ráðleggingar sem tengjast milliverkunum lyfja að 5 daga meðferðarlengd með Paxlovid.

Lyfin sem eru tilgreind í töflu 1 eru leiðbeinandi og er ekki tæmandi listi yfir öll lyf sem ekki má nota samhliða PF-07321332/ritonaviri eða geta milliverkað við PF-07321332/ritonavir.

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})	Klínískar athugasemdir
Alfa ₁ -adrenviðtaka- blokki	↑Alfuzosin	Aukin plasmabéttni alfuzosins sem getur leitt til alvarlegs lágþrýstings og því má ekki nota þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3).
Amfetamínafleiður	↑Amfetamín	Ritonavir í skömmtum sem notaðir eru til meðferðar gegn retróveirum hindrar líklega virkni CYP2D6 og er því líklegt til að auka þéttni amfetamíns og afleiða þess. Ráðlagt er að fylgjast vel með aukaverkunum ef þessi lyf eru gefin samhliða Paxlovid.
Verkjastillandi lyf	↑Buprenorfín (57%, 77%), ↑Norbuprenorfín (33%, 108%) ↑Petidin, ↑Piroxicam, ↑Propoxyfen ↑Fentanýl ↓Metadon (36%, 38%) ↓Morfín	Aukin plasmabéttni buprenorfíns og virks umbrotsefnis þess leiddi ekki til breytinga á lyfjahlöndurum sem skipta máli klínískt hjá þýði sjúklunga með þol fyrir ópíóíðum. Því er ekki víst að nauðsynlegt sé að breyta skömmtun buprenorfíns ef þessi lyf eru gefin saman. Aukin plasmabéttni norpetidins, piroxicams og propoxýfens getur valdið alvarlegri öndunarbælingu eða óeðlilegri blóðmynd og því má ekki nota þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3). Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöndur hindrar virkni CYP3A4 og því er búist við að það auki plasmabéttni fentanýls. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með verkun og aukaverkunum (þ.m.t. öndunarbælingu) ef fentanýl er gefið samhliða ritonaviri. Nauðsynlegt getur verið að auka skammta af metadoni ef lyfið er gefið samhliða ritonaviri, sem gefið er í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöndur, vegna örvarunar á glúkúróníðtengingu. Íhuga á að breyta skömmtum samkvæmt klínískri svörun sjúklungsins við meðferð með metadoni. Þéttni morfíns getur minnkað vegna örvarunar á glúkúróníðtengingu af völdum samhliða gjafar ritonavirs í skömmtum sem

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C _{max})	Klínískar athugasemdir
		hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf.
Lyf við hjartaöng	↑Ranolazin	Vegna hömlunar á virkni CYP3A af völdum ritonavirs er búist við að þéttni ranolazins aukist. Ekki má gefa lyfið samhliða ranolazini (sjá kafla 4.3).
Lyf við hjartsláttartruflunum	↑Amiodaron, ↑Bepridil ↑Dronedaron, ↑Encainid ↑Flecainid, ↑Propafenon, ↑Quinidin ↑Digoxin	Líklegt er að samhliða gjöf ritonavirs auki plasmabéttni amiodarons, bepridils, dronedarons, encainids, flecainids, propafenons og quinidins og því má ekki gefa þessi lyf saman (sjá kafla 4.3). Þessi milliverkun gæti stafað af breytingu á útlæði digoxins, sem miðlað er af P-gp, af völdum ritonavirs í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf.
Astmalyf	↓Theophyllin (43%, 32%)	Hugsanlega þarf að auka skammta af theophyllini ef lyfið er gefið samhliða ritonaviri, vegna örvarar CYP1A2.
Krabbameinslyf	↑Afatinib ↑Abemaciclib ↑Apalutamid	Þéttni í sermi gæti aukist vegna hömlunar á virkni BCRP og bráðrar hömlunar á virkni P-gp af völdum ritonavirs. Umfang aukningar AUC og C _{max} fer eftir tímasetningu gjafar ritonavirs. Gæta skal varúðar við gjöf afatinibs ásamt Paxlovid (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir afatinib). Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast afatinibi. Þéttni í sermi gæti aukist vegna hömlunar á virkni CYP3A4 af völdum ritonavirs. Forðast á samhliða gjöf abemaciclibs og Paxlovid. Ef talið er óhjákvæmilegt að gefa lyfin saman á að fylgja ráðleggingum um skammtabreytingar í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir abemaciclib. Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast abemaciclibi. Apalutamid er meðalöflugur til öflugur örvi CYP3A4 og getur það leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir PF-07321332/ritonaviri og og hugsanlega til skorts á veirusvörun. Auk þess getur þéttni apalutamids í sermi aukist ef lyfið er gefið samhliða ritonaviri, sem leiðir til hættu á alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. krampaköstum. Ekki er ráðlagt að nota Paxlovid samhliða apalutamidi.

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C _{max})	Klínískar athugasemdir
	<p>↑Ceritinib</p> <p>↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vincristin, ↑Vinblastin</p> <p>↑Encorafenib</p> <p>↑Fostamatinib</p> <p>↑Ibrutinib</p> <p>↑Neratinib</p>	<p>Þéttni ceritinibs í sermi gæti aukist vegna hömlunar á virkni CYP3A og P-gp af völdum ritonavirs. Gæta skal varúðar ef ceritinib er gefið ásamt Paxlovid. Fylgja á ráðleggingum um skammtabreytingar í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ceritinib. Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast ceritinibi.</p> <p>Þéttni í sermi gæti aukist við gjöf samhliða ritonaviri, sem leiðir til hættu á aukinni tíðni aukaverkana.</p> <p>Þéttni encorafenibs í sermi gæti aukist við gjöf samhliða ritonaviri, sem getur aukið hættu á eituráhrifum, þ.m.t. hættu á alvarlegum aukaverkunum svo sem lengingu QT-bils Forðast á samhliða gjöf encorafenibs og ritonavirs. Ef ávinningur er talinn vega þyngra en áhætta og nauðsynlegt er að nota ritonavir á að fylgjast vandlega með sjúklingum með tilliti til aukaverkana.</p> <p>Samhliða gjöf fostamatinibs með ritonaviri getur aukið útsetningu fyrir R406 umbrotsefni fostamatinibs, sem leiðir til skammtaháðra aukaverkana svo sem eituráhrifa á lifur, daufkyrningafæðar, háþrýstings eða niðurgangs. Fylgja á ráðleggingum um skammtaminnkun í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir fostamatinib ef slík áhrif koma fram.</p> <p>Þéttni ibrutinibs í sermi gæti aukist vegna hömlunar á virkni CYP3A af völdum ritonavirs, sem leiðir til aukinnar hættu á eituráhrifum, þ.m.t. hættu á æxlislýsuheilkenni. Forðast á samhliða gjöf ibrutinibs og ritonavirs. Ef ávinningur er talinn vega þyngra en áhætta og nauðsynlegt er að nota ritonavir á að minnka skammta af ibrutinibi í 140 mg og fylgjast vandlega með sjúklingum með tilliti til eiturverkana</p> <p>Þéttni í sermi gæti aukist vegna hömlunar á virkni CYP3A4 af völdum ritonavirs. Ekki má nota neratinib samhliða Paxlovid vegna alvarlegra og/eða lífshættulegra</p>

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C _{max})	Klínískar athugasemdir
	<p>↑Venetoclax</p>	<p>hugsanlegra aukaverkana, þ.m.t. eitúráhrifa á lifur (sjá kafla 4.3).</p> <p>Þéttni í sermi gæti aukist vegna hömlunar á virkni CYP3A af völdum ritonavirs, sem leiðir til aukinnar hættu á æxlislýsuheilkenni við upphaf skömmunar og á skammtaaukningartímabilinu og því má ekki nota lyfin samhliða (sjá kafla 4.3 og Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir venetoclax). Hjá sjúklingum sem hafa lokið skammtaaukningartímabilinu og fá stöðuga daglega skammta af venetoclaxi á að minnka skammta af venetoclaxi um a.m.k. 75% þegar lyfið er notað samhliða öflugum CYP3A hemlum (sjá skömmunarleiðbeiningar í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir venetoclax).</p>
Segavarnarlyf	<p>↑Rivaroxaban (153%, 53%)</p> <p>↑Vorapaxar</p> <p>Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9%, 9%), ↓↔R-Warfarin (33%)</p>	<p>Hömlun á virkni CYP3A og P-gp leiðir til aukinnar plasmabéttni og lyfhrifa rivaroxabans, sem getur leitt til aukinnar blæðingahættu. Því er ekki ráðlagt að nota ritonavir handa sjúklingum sem fá rivaroxaban.</p> <p>Þéttni í sermi getur aukist vegna hömlunar á virkni CYP3A af völdum ritonavirs. Samhliða gjöf vorapaxars og Paxlovid er ekki ráðlögð (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir vorapaxar).</p> <p>Örvun CYP1A2 og CYP2C9 leiðir til minnkaðrar þéttni R-warfarins, en lítil áhrif sjást á lyfjahvörf S-warfarins við gjöf samhliða ritonaviri. Minnkuð þéttni R-warfarins getur leitt til minnkaðrar segavarnarvirkni og því er ráðlagt að fylgjast með segavarnarbreytum ef warfarin er gefið samhliða ritonaviri.</p>
Krampastillandi lyf	<p>Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin</p> <p>↓Divalproex, Lamotrigin, Phenytoin</p>	<p>Carbamazepin, phenobarbital og phenytoin eru öflugir örvar á virkni CYP3A4 og það getur leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir PF-07321332 og ritonaviri og hugsanlega taps á veirusvörun. Ekki má nota carbamazepin, phenobarbital eða phenytoin samhliða Paxlovid (sjá kafla 4.3).</p> <p>Ritonavir í skömmum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf örvar oxun af völdum CYP2C9 og glúkúróníðtengingu og því er</p>

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C _{max})	Klínískar athugasemdir
		búist við að plasmabéttni krampastillandi lyfja minnki. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með þéttni í sermi eða meðferðaráhrifum ef þessi lyf eru notuð samhliða ritonaviri. Phenytoin getur minnkað þéttni ritonavirs í sermi.
Þunglyndislyf	<p>↑Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin</p> <p>↑Desipramin (145%, 22%)</p>	<p>Líklegt er að ritonavir í skömmtum sem notaðir eru til andretróveirumeðferðar hamli virkni CYP2D6 og því er búist við að það auki þéttni imipramins, amitriptylins, nortriptylins, fluoxetins, paroxetins eða sertralins. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri í skömmtum sem notaðir eru til andretróveirumeðferðar (sjá kafla 4.4).</p> <p>AUC og C_{max} fyrir 2-hýdroxý umbrotsefnið minnkuðu um 15% og 67%, í sömu röð. Ráðlagt er að minnka skammta af desipramini ef lyfið er gefið samhliða ritonaviri.</p>
Lyf við þvagsýrugigt	↑Colchicin	Búist er við að þéttni colchicins aukist ef lyfið er gefið samhliða ritonaviri. Tilkynnt hefur verið um lífshættulegar og banvænar milliverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með colchicini og ritonaviri (hömlum á virkni CYP3A4 og P-gp). Ekki má nota colchicin samhliða Paxlovid (sjá kafla 4.3).
Andhistamínlyf	<p>↑Astemizol ↑Terfenadin</p> <p>↑Fexofenadin</p> <p>↑Loratadin</p>	<p>Aukin plasmabéttni astemizols og terfenadins. Það eykur hættu á alvarlegum hjartsláttartruflunum af völdum þessara lyfja og því má ekki nota þau samhliða Paxlovid (sjá kafla 4.3).</p> <p>Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf getur breytt útflæði fexofenadins, sem miðlað er af P-gp, og þannig aukið þéttni fexofenadins.</p> <p>Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf hamlar CYP3A og er þess vegna búist við að það auki plasmabéttni loratadins. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef loratadin er gefið samhliða ritonaviri.</p>
Sýkingalyf	<p>↑Rifabutin (4-falt, 2,5-falt), ↑25-O-desasetýl rifabutin</p>	Vegna mikillar aukningar AUC fyrir rifabutin gæti verið ástæða til að minnka

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C _{max})	Klínískar athugasemdir
	umbrotsefni (38-falt, 16-falt)	skammta af rifabutini í 150 mg 3 sinnum í viku ef lyfið er gefið samhliða ritonaviri í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf.
	↓Voriconazol (39%, 24%)	Forðast á samhliða gjöf voriconazols og ritonavirs í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, nema mat á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn réttlæti notkun voriconazols.
	↑Ketoconazol (3,4-falt, 55%)	Ritonavir hindrar umbrot ketoconazols af völdum CYP3A. Vegna aukinnar tíðni aukaverkana á meltingarfæri og lifur á að íhuga að minnka skammta af ketoconazoli ef lyfið er gefið samhliða ritonaviri.
	↑Itraconazol ^a , ↑Erythromycin	Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf hamlar virkni CYP3A4 og er því búist við að það auki plasmabéttni itraconazols og erythromycins. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef erythromycin eða itraconazol eru gefin samhliða ritonaviri.
	↓Atovaquon	Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf örvar glúkúróníðtengingu og er því búist við að það minnki plasmabéttni atovaquons. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með þéttni í sermi eða meðferðaráhrifum ef atovaquon er gefið samhliða ritonaviri.
	↑Bedaquilin	Engar rannsóknir á milliverkunum við ritonavir eitt sér liggja fyrir. Vegna hættu á aukaverkunum sem tengjast bedaquilini á að forðast samhliða gjöf þessara lyfja. Ef ávinningur vegur þyngra en áhætta verður að gæta varúðar við gjöf bedaquilins samhliða ritonaviri. Ráðlagt er að viðhafa tíðara eftirlit með hjartarafriti og transamínösum (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bedaquilin).
	Delamanid	Engar rannsóknir á milliverkunum við ritonavir eitt sér liggja fyrir. Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum á milliverkunum delamanids 100 mg tvisvar á dag og lopinavirs/ritonavirs 400/100 mg tvisvar á dag í 14 daga jókst útsetning fyrir

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C _{max})	Klínískar athugasemdir
	<p>↑Clarithromycin (77%, 31%), ↓14-OH clarithromycin umbrotsefni (100%, 99%)</p> <p>Sulfamethoxazol/trimethoprim</p> <p>↑Fusidinsýra</p> <p>Rifampicin</p>	<p>umbrotsefni delamanids, DM-6705, um 30%. Ef talið er nauðsynlegt að gefa delamanid samhliða ritonaviri er ráðlagt að fylgjast mjög ört með hjartarafriti allan tímann meðan á meðferð með delamanidi stendur, vegna hættu á lengingu QTc-bils sem tengist DM-6705 (sjá kafla 4.4 og Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir delamanid).</p> <p>Vegna þess hve meðferðargluggi fyrir clarithromycin er víður ætti ekki að þurfa að minnka skammta handa sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki á að gefa clarithromycin í stærri skömmtum en 1 g á dag samhliða ritonaviri í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf. Íhuga á að minnka skammta af clarithromycini handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi: handa sjúklingum með úthreinsun kreatíníns 30 til 60 ml/mín. á að minnka skammta um 50%, handa sjúklingum með úthreinsun kreatíníns minni en 30 ml/mín. á að minnka skammta um 75%</p> <p>Ekki ætti að þurfa að breyta skömmtum af sulfamethoxazoli/trimethoprimi meðan á samhliða meðferð með ritonaviri stendur.</p> <p>Líklegt er að samhliða gjöf ritonavirs leiði til aukinnar þéttni bæði fusidinsýru og ritonavirs í plasma og því má ekki nota þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3).</p> <p>Rifampicin er öflugur örvi á virkni CYP3A4 og getur það leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir PF-07321332/ritonaviri og hugsanlega taps á veirusvörun. Ekki má nota rifampicin samhliða Paxlovid (sjá kafla 4.3).</p>
Lyf við HIV-sýkingu	<p>↑Efavirenz (21%)</p> <p>↑Maraviroc (161%, 28%)</p>	<p>Aukin tíðni aukaverkana (t.d. sundls, ógleði, náladofa) og frávíka í rannsóknaniðurstöðum (hækkuð gildi lifrarensíma) hafa sést ef efavirenz er gefið samhliða ritonaviri.</p> <p>Ritonavir eykur þéttni maravirocs í sermi vegna hömlunar á virkni CYP3A. Hægt er að gefa maraviroc ásamt ritonaviri til að auka útsetningu fyrir maraviroci. Frekari upplýsingar eru í Samantekt á eiginleikum</p>

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C _{max})	Klínískar athugasemdir
	<p>↓Raltegravir (16%, 1%)</p> <p>↓Zidovudin (25%, ND)</p>	<p>lyfs fyrir maraviroc.</p> <p>Samhliða gjöf ritonavirs og raltegravirs leiðir til lítilsháttar minnkunar á þéttni raltegravirs.</p> <p>Ritonavir getur örvað glúkúróníðtengingu zidovudins, sem leiðir til lítils háttar minnkunar á þéttni zidovudins. Ekki ætti að þurfa að breyta skömmtum.</p>
Lyf gegn lifrabólgu C veiru	↑Glecaprevir/pibrentasvir	Þéttni í sermi gæti aukist vegna hömlunar á virkni P-gp, BCRP og OATP1B af völdum ritonavirs. Samhliða gjöf glecaprevirs/pibrentasvirs og Paxlovid er ekki ráðlögð vegna aukinnar hættu á hækkuðu gildi ALAT sem tengist aukinni útsetningu fyrir glecapreviri.
Geðrofslyf	<p>↑Clozapin, ↑Pimozid</p> <p>↑Haloperidol, ↑Risperidon, ↑Thioridazin</p> <p>↑Lurasidon</p> <p>↑Quetiapin</p>	<p>Líklegt er að samhliða gjöf ritonavirs leiði til aukinnar þéttni clozapins og pimozids í plasma og því má ekki nota þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3).</p> <p>Líklegt er að ritonavir hamli virkni CYP2D6 og því er búist við að það auki þéttni haloperidols, risperidons og thioridazins. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri í skömmtum sem notaðir eru til andretróveirumeðferðar.</p> <p>Vegna hömlunar á virkni CYP3A af völdum ritonavirs er búist við að þéttni lurasidons aukist. Ekki má gefa lyfið samhliða lurasidoni (sjá kafla 4.3).</p> <p>Vegna hömlunar á virkni CYP3A af völdum ritonavirs er búist við að þéttni quetiapins aukist. Ekki má gefa Paxlovid og quetiapin samhliða, þar sem það gæti aukið eituráhrif sem tengjast quetiapini (sjá kafla 4.3).</p>
β ₂ -örvar (langverkandi)	↑Salmeterol	Ritonavir hamlar virkni CYP3A4 og því er búist við umtalsverðri aukningu á þéttni salmeterols í plasma. Þess vegna er samhliða notkun ekki ráðlögð.
Kalsíumgangablokkar	↑Amlodipin, ↑Diltiazem, ↑Nifedipin	Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð hamlar virkni CYP3A4 og því er búist við

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C _{max})	Klínískar athugasemdir
		að það auki þéttni kalsíumgangablokka í plasma. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri.
Endothelin blokkar	↑Bosentan ↑Riociguat	Samhliða gjöf bosentans og ritonavirs getur aukið hámarksþéttni (C _{max}) og AUC bosentans við jafnvægi. Þéttni í sermi getur aukist vegna hömlunar á virkni CYP3A og P-gp af völdum ritonavirs. Samhliða gjöf riociguats og Paxlovid er ekki ráðlögð (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir riociguat).
Ergotafleiður	↑Dihydroergotamin, ↑Ergonovin, ↑Ergotamin, ↑Metýlergonovin	Líklegt er að samhliða gjöf ritonavirs leiði til aukinnar plasmáþéttni ergotafleiða og því má ekki nota þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3).
Lyf sem hafa áhrif á þarmahreyfingar	↑Cisaprid	Aukin þéttni cisaprids í plasma, sem eykur hættu á alvarlegum hjartsláttartruflunum af völdum þessa lyfs, og því má ekki nota það samhliða Paxlovid (sjá kafla 4.3).
Náttúruylf	Jóhannesarjurt	Náttúruylf sem innihalda jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>); vegna hættu á minnkaðri plasmáþéttni og minnkuðum klínískum áhrifum PF-07321332 og ritonavirs og því má ekki nota þessi lyf samhliða Paxlovid (sjá kafla 4.3).
HMG-CoA redúktasahemlar	↑Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Búið er við að plasmáþéttni HMG-CoA redúktasahemla sem eru mjög háðir CYP3A umbrotum, svo sem lovastatin og simvastatin, aukist umtalsvert þegar þeir eru gefnir samhliða ritonaviri í skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð eða skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahlönd. Þar sem aukin þéttni lovastatins og simvastatins getur aukið líkur á að sjúklingar fái vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu, má ekki nota þessi lyf samhliða ritonaviri (sjá kafla 4.3). Atorvastatin er minna háð CYP3A hvað umbrot varðar. Þó brotthvarf rosuvastatins sé ekki háð CYP3A hefur verið tilkynnt um aukna útsetningu fyrir rosuvastatini við samhliða gjöf ritonavirs. Verkunarháttur þessarar milliverkunar er ekki að fullu þekktur, en getur stafað af hindrun á virkni flutningspróteina. Við notkun ritonavirs í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahlönd eða skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð á að nota eins litla skammta og unnt er af atorvastatini og

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C _{max})	Klínískar athugasemdir
		rosuvastatini. Umbrot pravastatins og fluvastatins eru ekki háð CYP3A og ekki er búist við milliverkunum við ritonavir. Ef þörf er fyrir meðferð með HMG-CoA redúktasahemli er ráðlagt að nota pravastatin eða fluvastatin.
Hormónagetnaðarvarnir	↓Etinýlestradiol (40%, 32%)	Vegna minnkaðrar þéttni etinýlestradiols skal íhuga sæðishindrandi getnaðarvarnir eða aðrar getnaðarvarnir án hormóna við samhliða notkun ritonavirs í skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð eða sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf. Líklegt er að ritonavir breyti mynstri blæðinga frá legi og dragi úr verkun getnaðarvarna sem innihalda estradiol.
Ónæmisbælandi lyf	↑Cyclosporin, ↑Tacrolimus, ↑Everolimus	Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð hamla virkni CYP3A4 og því er búist við að það auki plasmabættni cyclosporins, tacrolimus eða everolimus. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri.
Lyf sem hafa áhrif á blóðfitur	↑Lomitapid	CYP3A4 hemlar auka útsetningu fyrir lomitapídi, og geta öflugir hemlar aukið útsetningu u.þ.b. 27-falt. Vegna hömlunar á virkni CYP3A af völdum ritonavirs er búist við að þéttni lomitapíds aukist. Ekki má nota Paxlovid samhliða lomitapídi (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lomitapid) (sjá kafla 4.3).
Fosfódíesterasa (PDE5) hemlar	↑Avanafil (13-falt, 2,4-falt) ↑Sildenafil (11-falt, 4-falt) ↑Tadalafil (124%, ↔)	Ekki má nota avanafil samhliða Paxlovid (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar við samhliða notkun sildenafils við rístruflunum og ritonavirs í skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð eða skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf og ættu skammtar af sildenafili aldrei að vera stærri en 25 mg á 48 klukkustundum. Ekki má nota sildenafil samhliða Paxlovid hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar við samhliða notkun tadalafilis við rístruflunum og ritonavirs í skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð eða skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf og á að

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C _{max})	Klínískar athugasemdir
	<p>↑Vardenafil (49-falt, 13-falt)</p>	<p>minnka skammta í að hámarki 10 mg af tadalafili á 72 klukkustundum og viðhafa aukið eftirlit með aukaverkunum.</p> <p>Ekki má nota vardenafil samhliða Paxlovid (sjá kafla 4.3).</p>
Róandi lyf/svefnlyf	<p>↑Clorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam</p> <p>↑Midazolam til inntöku og sem stungulyf</p> <p>↑Triazolam (> 20-falt, 87%)</p> <p>↓Petidin (62%, 59%), ↑Norpetidin umbrotsefni (47%, 87%)</p> <p>↑Alprazolam (2,5-falt, ↔)</p>	<p>Samhliða gjöf ritonavirs er líkleg til að valda aukinni plasmabéttni clorazepats, diazepams, estazolams og flurazepams og því má ekki nota þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3).</p> <p>Midazolam er umbrotið í miklum mæli af CYP3A4. Samhliða gjöf Paxlovid getur valdið mikilli aukningu á þéttni midazolams. Búist er við að þéttni midazolams í plasma verði verulega aukin ef midazolam er tekið inn. Því á ekki að gefa Paxlovid samhliða midazolami sem tekið er inn (sjá kafla 4.3) og gæta þarf varúðar ef Paxlovid er gefið samhliða midazolam stungulyfi. Gögn um samhliða notkun midazolam stungulyfs og annarra próteasahemla benda til þess að þéttni midazolams í plasma aukist hugsanlega 3 – 4 falt. Ef Paxlovid er gefið samhliða midazolam stungulyfi á að gera það á gjörgæsludeild eða við svipaðar aðstæður sem tryggja náð klínískt eftirlit og viðeigandi meðferð ef til öndunarþælingar og/eða langvarandi slævingar kemur. Íhuga á að breyta skömmtum af midazolami, einkum ef gefinn er meira en einn skammtur af midazolami.</p> <p>Líklegt er að samhliða gjöf ritonavirs leiði til aukinnar plasmabéttni triazolams og því má ekki nota þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3)</p> <p>Ekki má nota petidin samhliða ritonaviri vegna aukinnar þéttni umbrotsefnisins norpetidins, sem hefur bæði verkjastillandi áhrif og örvandi áhrif á miðtaugakerfið. Aukin þéttni norpetidins getur aukið hættu á áhrifum á miðtaugakerfið (t.d. flogum) (sjá kafla 4.3).</p> <p>Umbrot alprazolams eru hindruð eftir að gjöf ritonavirs er hafin. Gæta þarf varúðar fyrstu dagana sem alprazolam er gefið</p>

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C _{max})	Klínískar athugasemdir
	↑Buspiron	<p>samhliða ritonaviri í skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð eða skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf áður en örvun á umbrotum alprazolams kemur fram.</p> <p>Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð hamlar virkni CYP3A og er því búist við að það auki þéttni buspirona í plasma. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef buspiron er gefið samhliða ritonaviri.</p>
Svefnlyf	↑Zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem og ritonavir má gefa samhliða ef vandlega er fylgst með því að slævandi áhrif verði ekki of mikil.
Lyf til að hætta að reykja	↓Bupropion (22%, 21%)	<p>Bupropion er einkum umbrotið af CYP2B6. Búist er við að samhliða gjöf bupropions og endurtekinna skammta af ritonaviri minnki þéttni bupropions. Talið er að þessi áhrif stafi af örvun á umbrotum bupropions. Hins vegar á ekki að gefa stærri skammta af bupropioni en ráðlagt er, þar sem einnig hefur verið sýnt fram á að ritonavir hamlar virkni CYP2B6 <i>in vitro</i>. Gagnstætt því sem við á um langtímanotkun ritonavirs sáust ekki verulegar milliverkanir við bupropion eftir skammtímanotkun lítilla skammta af ritonaviri (200 mg tvisvar á dag í 2 daga), sem bendir til þess að þéttni bupropions gæti byrjað að minnka nokkrum dögum eftir að samhliða gjöf ritonavirs hefst.</p>
Steralyf	Fluticason propionat til innöndunar, inndælingar eða notkunar í nef, Budesonid, Triamcinolon	<p>Tilkynnt hefur verið um altæk áhrif barkstera, þ.m.t. Cushings heilkenni og bælingu á starfsemi nýrnahetna (þéttni cortisols í plasma minnkaði um 86%) hjá sjúklingum sem fengu ritonavir og fluticasone propionat til innöndunar eða í nef; svipuð áhrif gætu einnig komið fram við notkun annarra barkstera sem umbrotin eru af CYP3A, t.d. budesonids og triamcinolons. Þess vegna er samhliða notkun ritonavirs í skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð eða skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf og þessara sykurstera ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur af meðferðinni vegi þyngra en hætta á altækum áhrifum af barksterum. Íhuga á að</p>

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C _{max})	Klínískar athugasemdir
	<p>↑Dexamethason</p> <p>↑Prednisolon (28%, 9%)</p>	<p>minnka skammta af sykurstera og viðhafa náð eftirlit með staðbundnum og altækum áhrifum eða skipta yfir í sykurtera sem ekki er hvarfefni fyrir CYP3A4 (t.d. beclomethason). Ef notkun sykurtera er hætt gæti ennfremur þurft að draga smám saman úr skömmun yfir langan tíma.</p> <p>Ritonavir í skömmum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða skömmum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð hamlar virkni CYP3A og því er búist við að það auki þéttni dexamethasons í plasma. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef dexamethason er gefið samhliða ritonaviri.</p> <p>Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef prednisolon er gefið samhliða ritonaviri. AUC fyrir umbrotsefnið prednisolon jókst um 37 og 28% eftir 4 og 14 daga gjöf ritonavirs, í sömu röð.</p>
Uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormónum	Levothyroxin	Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um tilvik sem benda til hugsanlegrar milliverkunar milli lyfja sem innihalda ritonavir og levothyroxin. Fylgjast á með skjaldvakakveikju (TSH) hjá sjúklingum sem fá meðferð með levothyroxini, a.m.k. fyrsta mánuðinn eftir að meðferð með ritonaviri hefst og/eða endar.

Skammstafanir: ALAT=alanín-amínótransferasi, AUC=svæði undir tíma-þéttiferli. ND=ekki ákvarðað

Áhrif annarra lyfja á PF-07321332

Samhliða gjöf endurtekinna 200 mg skammta af itraconazoli til inntöku jók AUC_{tau} og C_{max} fyrir PF-07321322. Hlutföll aðlagaðra margfeldismeðaltala (90% öryggismörk) AUC_{tau} og C_{max} fyrir PF-07321322 voru 138,82% (129,25%; 149,11%) og 118,57% (112,50%; 124,97%), í þeirri röð, þegar PF-07321332/ritonavir var gefið samhliða endurteknum skömmum af itraconazoli, borið saman við PF-07321332/ritonavir gefið eitt sér.

Samhliða gjöf endurtekinna 300 mg skammta af carbamazepini til inntöku minnkaði AUC_{inf} og C_{max} fyrir PF-07321322. Hlutföll aðlagaðra margfeldismeðaltala AUC_{inf} og C_{max} fyrir PF-07321322 (90% öryggismörk) voru 44,50% (90% öryggismörk: 33,77%; 58,65%) og 56,82% (90% öryggismörk: 47,04%; 68,62%), í þeirri röð, eftir gjöf PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg samhliða endurteknum skömmum af carbamazepini til inntöku, borið saman við PF-07321332/ritonavir gefið eitt sér.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Paxlovid hjá þunguðum konum sem varpað gætu ljósi á hugsanleg skaðleg áhrif á þroska fósturs sem tengjast lyfinu. Konur á barneignaraldri eiga að forðast þungun meðan á meðferð með Paxlovid stendur og í varúðarskyni í 7 daga eftir að meðferð með Paxlovid er lokið.

Notkun ritonavirs getur minnkað verkun samsettra hormónagetnaðarvarna. Sjúklingar sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn verða að nota aðra örugga getnaðarvörn eða sæðishindrandi getnaðarvörn til viðbótar meðan á meðferð með Paxlovid stendur og þar til einn tíðahringur er liðinn frá því að notkun Paxlovid var hætt (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Paxlovid á meðgöngu.

Engin áhrif tengd PF-07321332 komu fram á byggingu fósturs eða lífvænleika fósturvísis eða fósturs við allar skammtastærðir í rannsóknum á eiturverkunum á fósturvísis-fósturþroska hjá rottum eða kaninum, þó minni fósturþyngd hafi sést hjá kaninum (sjá kafla 5.3).

Umtalsverður fjöldi kvenna sem notaði ritonavir á meðgöngu gaf ekki vísbendingu um aukna tíðni fæðingargalla samanborið við tölur frá eftirlitskerfi með fæðingargöllum hjá þýði.

Upplýsingar úr rannsóknum á dýrum með ritonaviri hafa sýnt fram á eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki er ráðlagt að nota Paxlovid á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvörn nema klínískt ástand krefjist meðferðar með Paxlovid.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Paxlovid hjá konum með börn á brjósti.

Ekki er þekkt hvort PF-07321332 er að finna í mjólk manna eða dýra og áhrif lyfsins á nýbura/ungbarn á brjósti eða áhrif á mjólkurframleiðslu eru einnig óþekkt. Takmarkaðar birtar upplýsingar benda til þess að ritonavir skiljist út í brjóstamjólk. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ritonavirs á nýbura/ungbarn á brjósti eða á mjólkurframleiðslu. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með Paxlovid stendur og í varúðarskyni í 7 daga eftir að meðferð með Paxlovid er lokið.

Frjósemi

Engar upplýsingar úr rannsóknum á mönnum liggja fyrir um áhrif Paxlovid (PF-07321332 og ritonavir) eða ritonavirs eins sér á frjósemi. Hvorki PF-07321332 né ritonavir eitt sér höfðu áhrif á frjósemi hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ekki er búist við að Paxlovid hafi nein áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanir við meðferð með Paxlovid (PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg) á 12 klst. fresti í 5 daga og í 34 daga eftir síðasta skammt voru bragðskynstruflanir (5,6%), niðurgangur (3,1%), höfuðverkur (1,4%) og uppköst (1,1%).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanirnar í töflu 2 eru flokkaðra eftir líffærum og tíðni. Tíðni aukaverkana er skilgreind sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2: Aukaverkanir Paxlovid

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Taugakerfi	Algengar	Bragðskynstruflanir, höfuðverkur
Meltingarfæri	Algengar	Niðurgangur, uppköst

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Meðferð við ofskömmun Paxlovid ætti að samanstanda af almennri stuðningsmeðferð, þar á meðal eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins. Ekki er til sérstakt mótlyf við ofskömmun Paxlovid.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: {flokkur}, ATC-flokkur: **liggur ekki fyrir**

Verkunarháttur

PF-07321332 er peptíðhermandi hemill á aðalpróteasa (Mpro) SARS-CoV-2 sem einnig kallast 3C-líkur próteasi (3CLpro) eða nsp5 próteasi. Hömlun Mpro SARS-CoV-2 gerir próteinið ófært um að vinna fjölpróteínforvera og kemur þannig í veg fyrir afritun veira.

Ritonavir hamlar CYP3A miðluðu umbroti PF-07321332 og eykur þar af leiðandi plasmáþéttni PF-07321332.

Veiruhamlandi virkni

PF-07321332 sýndi veiruhamlandi virkni gegn SARS-CoV-2 sýkingu í dNHBE frumum, sem eru aðalþekjufrumulína í lungnablöðrum manna (EC_{50} gildi 61,8 nM og EC_{90} gildi 181 nM) eftir 3 daga útsetningu fyrir lyfinu. PF-07321332 sýndi virkni gegn veirum í frumurækt (EC_{50} gildi námu fáum nM ≤ 3 -föld miðað við USA-WA1/2020), gegn stofnum SARS-CoV-2 af Alfa (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mý (B.1.621) og Ómikron (B.1.1.529) afbrigðum. Beta (B.1.351) afbrigðið var það afbrigði sem prófað var sem sýndi minnst næmi, u.þ.b. 3,3-falt skert næmi miðað við USA-WA1/2020 stofninn.

Ónæmi

Engar upplýsingar um ónæmi SARS-CoV-2 veirunnar gegn PF-07321332 eru tiltækar. Rannsóknnum sem meta eiga val á ónæmi gegn PF-07321332 hjá SARS-CoV-2 í frumurækt og klínískum rannsóknum hefur ekki verið lokið. Eingöngu eru tiltæk gögn úr *in vitro* rannsókn á vali ónæmis í Mpro MHV-veiru (murine hepatitis virus). Þau sýndu 4,4- til 5-falda minnkun á næmi fyrir PF-07321332 hjá stökkbreyttum veirum með 5 stökkbreytingar (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) í MHV-Mpro eftir 10 umferðir í frumurækt. Þýðing þessa fyrir SARS-CoV-2 er ekki þekkt.

Verkun

Verkun Paxlovid er byggð á milligreiningu og studd af lokagreiningu í EPIC-HR, sem er 2./3. stigs slembiröð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með einkenni, sem voru ekki á sjúkrahúsi og með greinda SARS-CoV-2 sýkingu staðfesta á rannsóknarstofu. Gjaldgengir þátttakendur voru 18 ára og eldri með að minnsta kosti einn af eftirfarandi áhættuþáttum fyrir alvarlegum sjúkdómi: sykursýki, ofþyngd (BMI > 25), langvinnan lungnasjúkdóm (þ.m.t. astma), langvinnan nýrnasjúkdóm, yfirstandandi reykingar, ónæmisbælandi sjúkdóm, eða í ónæmisbælandi meðferð, hjarta- og æðasjúkdóm, háan blóðþrýsting, sigðkornasjúkdóm, taugaproskaraskanir, virkt krabbamein, þörf fyrir notkun lækningatækis eða þeir sem voru 60 ára eða eldri án tillits til annarra sjúkdóma. Þátttakendur með einkenni COVID-19 sem komu fram eftir ≤ 5 daga tóku þátt í rannsókninni. Einstaklingar sem höfðu fengið COVID-19 sýkingu eða verið bólusettir voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Þátttakendum var slembiraðað (1:1) til að fá Paxlovid (PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg) eða lyfleysu til inntöku á 12 klst. fresti í 5 daga. Aðalendapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga með COVID-19 tengda sjúkrahúsinnlögn eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem er til og með degi 28. Greiningin fór fram í aðlagða greiningarþýðinu sem átti að meðhöndla (mITT) [allir einstaklingar sem fengu meðferð og voru með einkenni sem komu fram eftir ≤ 3 daga sem í upphafi fengu ekki eða var ekki gert ráð fyrir að fengju meðferð við COVID-19 með einstofna mót efni (mAb)], í mITT1 greiningarþýðinu (allir einstaklingar sem fengu meðferð og voru með einkenni sem komu fram eftir ≤ 5 daga sem í upphafi fengu ekki og var ekki gert ráð fyrir að fengju meðferð við COVID-19 með mAb) og í mITT2 greiningarþýðinu (allir einstaklingar með einkenni sem komu fram eftir ≤ 5 daga).

Samtals var 2.246 þátttakendum slembiraðað til að fá Paxlovid eða lyfleysu. Við upphaf var meðalaldur 46 ár og voru 13% 65 ára eða eldri (3% voru 75 ára eða eldri); 51% voru karlar; 72% hvítir, 5% svartir og 14% voru asískir, 45% voru af spænskum eða rómönskum uppruna. Hjá 66% þátttakenda komu einkenni fram eftir ≤ 3 daga frá upphafi rannsóknarmeðferðar; 81% voru með BMI ≥ 25 kg/m² (37% með BMI ≥ 30 kg/m²); 12% voru með sykursýki; minna en 1% af rannsóknarþýðinu var með ónæmisbælingu, 47% þátttakenda höfðu neikvætt sermispróf við upphaf og 51% jákvætt sermispróf. Meðal (SD) veirumagn í blóði við upphaf var 4,63 log₁₀ eintök/ml (2,87); 26% þátttakenda voru með veirumagn í blóði > 10⁷ (eintök/ml) við upphaf; 6,2% þátttakenda fengu eða gert var ráð fyrir að fengju COVID-19 mAb meðferð þegar slembiröðun fór fram og voru þeir útilokaðir frá mITT og mITT1 greiningum. Helsta afbrigði SARS-CoV-2 í báðum meðferðarhópum var Delta (98%), aðallega setraðapýrping (clade) 21J (samkvæmt milligreiningu).

Jafnvægi var á lýðfræðilegum eiginleikum og sjúkdómseinkennum við upphaf hjá Paxlovid og lyfleysuhópnum.

Ákvörðun aðalverkunar var byggð á áætlaðri milligreiningu 774 einstaklinga í mITT þýðinu. Metin lækun áhættu var -6.3% með óleiðréttum 95% öryggismörkum sem voru (-9,0%; -3,6%) og 95% öryggismörkum sem voru (-10,61%; -2,02%) þegar leiðrétt var fyrir margfeldni. Tvíhliða p-gildi var < 0,0001, með tvíhliða marktæknimörkum sem voru 0,002.

Í töflu 3 eru sýndar niðurstöður varðandi aðalendapunkt hjá mITT1 greiningarþýðinu, fyrir allt gagnasafnið við lok rannsóknarinnar.

Tafla 3: Verkunarniðurstöður hjá fullorðnum með COVID-19 sem ekki voru lagðir inn og fengu skammta innan 5 daga frá upphafi einkenna og fengu ekki meðferð við COVID-19 með einstofna mótefni í upphafi (mITT1 greiningarþýði)

	Paxlovid (N=1.039)	Lyfleysa (N=1.046)
Innlögn tengd COVID-19 eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem er til og með degi 28		
n (%)	8 (0,8%)	66 (6,3%)
Lækkun samanborið við lyfleysu ^a [95% CI], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Dauðsfall af hvaða ástæðu sem er til og með degi 28, %	0	12 (1,1%)

Skammstafanir: CI=öryggisbil.

a. Metið uppsafnað hlutfall þátttakenda sem voru lagðir inn eða látnir á degi 28 var reiknað fyrir hvern meðferðarhóp með Kaplan-Meier aðferðinni, þar sem gögn einstaklinga sem ekki voru lagðir inn eða látnir eftir dag 28 voru skert þegar rannsókninni var hætt.

Áætluð minnkun áhættu var -5,8% með 95% öryggismörkum (-7,8%; -3,8%) hjá þátttakendum sem fengu lyf innan 3 daga eftir að einkenni komu fyrst fram en -5,2% með 95% öryggismörkum (-7,9%; -2,5%) hjá mITT1 undirþýðinu, sem fékk lyf >3 dögum eftir að einkenni komu fyrst fram.

Sambærilegar niðurstöður komu fram í endanlegu mITT og mITT2 greiningarþýðunum. Samtals voru 1.379 einstaklingar í mITT greiningarþýðinu. Tíðni atvika var 5/697 (0,72%) hjá Paxlovid hópnum og 44/682 (6,45%) hjá lyfleysuhópnum.

Tafla 4: Framvinda COVID-19 (sjúkrahúsinnlögn eða dauðsfall) til og með degi 28 hjá fullorðnum með einkenni sem eru í aukinni hættu á að sjúkdómurinn versni og verði alvarlegur; mITT1 greiningarþýði

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Lyfleysa
Fjöldi sjúklinga	N=1.039	N=1.046
Ekki með mótefni í sermi	n=487	n=505
Sjúklingar sem voru lagðir inn á sjúkrahús eða létust ^a (%)	7 (1,4%)	58 (11,5%)
Áætlað hlutfall á 28 dögum [95% CI], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Lækkun samanborið við lyfleysu [95% CI] p-gildi	-10,25 (-13,28; -7,21) p<0,0001	
Með mótefni í sermi	n=540	n=528
Sjúklingar sem voru lagðir inn á sjúkrahús eða létust ^a (%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)
Áætlað hlutfall á 28 dögum [95% CI], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Lækkun samanborið við lyfleysu [95% CI] p-gildi	-1,34 (-2,45; -0,23) p=0,0180	

Skammstafanir: CI=öryggismörk; mITT=aðlagð meðferðarþýði. Allir þátttakendur sem var slembiraðað til að fá rannsóknarmeðferð og tóku a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfi, sem í upphafi fengu ekki eða var ekki gert ráð fyrir að fengju meðferð við COVID-19 með einstofna mótefni og fengu meðferð ≤5 dögum eftir að einkenni COVID-19 komu fyrst fram.

Þátttakendur töldust vera með mótefni í sermi ef þeir voru með jákvæðar niðurstöður í sértæku mótefnaprófi fyrir mótefni gegn annaðhvort S eða N veirupróteinum í sermi.

Sýndur er munur hlutfalla í meðferðarhópnum tveimur og 95% öryggismörk þeirra, samkvæmt normalnálgun á gögnin.

a. Innlögn tengd COVID-19 eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem er.

Niðurstöður varðandi verkun hjá mITT1-þýðinu voru sambærilegar í undirhópum þátttakenda eftir aldri (≥65 ára), BMI (BMI >25 og BMI >30) og sykursýki.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Paxlovid hjá einum eða fleiri undirhópum barna við COVID-19 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf PF-07321332/ritonavirs hafa verið rannsökuð hjá heilbrigðum þátttakendum.

Ritonavir er gefið með PF-07321332 til að efla lyfjahvörf sem leiðir til aukinnar altækrar þéttni PF-07321332.

Við endurtekna skammta af PF-07321332/ritonaviri 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg, og 500 mg/100 mg sem eru gefnir tvisvar á dag virðist aukning altækrar útsetningar við jafnvægi vera minni en í hlutfalli við skammtastærð. Við endurtekna skammta á 10 dögum var jafnvægi náð á degi 2 með um það bil 2 faldri uppsöfnun. Altæk útsetning á degi 5 var svipuð og á degi 10 fyrir allar skammtastærðir.

Frásog

Eftir gjöf staks skammts til inntöku af PF-07321332/ritonaviri 300 mg/100 mg var margfeldismeðaltal PF-07321332 C_{max} og AUC_{inf} við jafnvægi 2,21 $\mu\text{g}/\text{ml}$ og 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$, í þeirri röð. Miðgildi tíma fram að C_{max} (T_{max}) var 3,00 klst. Útreiknaður meðalhelmingunartími endanlegs brotthvarfs var 6,1 klst.

Eftir gjöf staks skammts til inntöku af PF-07321332/ritonaviri 300 mg/100 mg var margfeldismeðaltal ritonavirs (CV%) C_{max} 0,36 $\mu\text{g}/\text{ml}$ og AUC_{inf} 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$. Miðgildi tíma fram að C_{max} (T_{max}) var 3,98 klst. Hreint meðaltal helmingunartíma endanlegs brotthvarfs var 6,1 klst.

Áhrif fæðu á frásog eftir inntöku

Skammtagjöf með fituríkri máltíð jók lítillega útsetningu fyrir PF-07321332 (um það bil 15% aukning á meðaltali C_{max} og 1,6% aukning á meðaltali AUC_{last}) samanborið við fastandi ástand eftir gjöf PF-07321332 sem dreifu samhliða gjöf ritonavirs á töfluforni.

Dreifing

Próteinbinding PF-07321332 í plasma hjá mönnum er um það bil 69%.

Próteinbinding ritonavirs í plasma hjá mönnum er um það bil 98-99%.

Umbrot

In vitro rannsóknir þar sem lagt var mat á PF-07321332 án gjafar ritonavirs samhliða benda til þess að PF-07321332 umbroti aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. PF-07321332 veldur ekki afturkræfri hömlun á CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 eða CYP1A2 *in vitro* við þéttni sem skiptir máli klínískt. PF-07321332 er ekki örvi eða hvarfefni annarra CYP ensíma, að undanskildu CYP3A, en PF-07321332/ritonavir hamlar virkni þess. Gjöf PF-07321332 ásamt ritonaviri hamlar umbrotum PF-07321332. Í plasma var óbreytt PF-07321332 eina lyfjatengda efnið sem greindist. Minniháttar oxunarumbrotsefni greindust í hægðum og þvagi.

In vitro rannsóknir sem notuðu netbólur úr mannalifur hafa sýnt fram á að cýtókróm P450 3A (CYP3A) er helsta ísóformið sem á þátt í umbrotum ritonavirs, en CYP2D6 á einnig þátt í myndun umbrotsefnisins M-2 með oxun.

Litlir skammtar af ritonaviri hafa sýnt mikil áhrif á lyfjahvörf annarra próteasahemla (og annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4) og aðrir próteasahemlar kunna að hafa áhrif á lyfjahvörf ritonavirs.

Brotthvarf

Þegar PF-07321332 er gefið ásamt ritonaviri er brotthvarf þess aðallega með útskilnaði óbreytts lyfs um nýru. Um það bil 49,6% af 300 mg skammti PF-07321332 skilst út í þvagi og 35,3% í hægðum. PF-07321332 var helsta lyfjatengda efnið ásamt litlu magni umbrotsefna sem urðu til við vatnsrof í úrgangsefnum. Í plasma var óbreytt PF-07321332 eina mælanlega lyfjatengda efnið.

Rannsóknir hjá mönnum með geislamerktu ritonaviri sýndu fram á að brotthvarf ritonavirs var aðallega um lifur og í galli. Um það bil 86% af geislamerktu lyfi skildist út í hægðum og búist er við að hluti af því sé ófrásogað ritonavir.

Sérstakir sjúklingahópar

Engar rannsóknir byggðar á aldri og kyni liggja fyrir á lyfjahvörfum PF-07321332/ritonavirs.

Kynþáttur og þjóðarbrot

Altæk útsetning hjá japönskum þátttakendum var tölulegra lægri en ekki klínískt marktækt frábrugðin útsetningu hjá þátttakendum frá Vesturlöndum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Samanborið við heilbrigðan viðmiðunarhóp með eðlilega nýrnastarfsemi var C_{max} og AUC fyrir PF-07321332 hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi 30% og 24% hærra, hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi 38% og 87% hærra og hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi 48% og 204% hærra.

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi

Samanborið við heilbrigðan viðmiðunarhóp með eðlilega lifrarástarfsemi voru lyfjahvörf PF-07321332 hjá einstaklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarástarfsemi ekki marktækt frábrugðin. Aðlagð hlutfall margfeldis meðaltals (90% CI) fyrir AUC_{inf} og C_{max} PF-07321332 þar sem miðlungi alvarlega skert lifrarástarfsemi (próf) var borin saman við eðlilega lifrarástarfsemi (viðmið) var 98,78% (70,65%; 138,12%) og 101,96% (74,20%; 140,11%), í sömu röð.

Engar rannsóknir á PF-07321332/ritonaviri hafa verið gerðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi.

Rannsóknir á milliverkun með PF-07321332/ritonaviri

CYP3A4 átti stærstan þátt í umbrotum PF-07321332 með oxun, þegar PF-07321332 eitt sér var prófað í netbólum úr mannalifur. Ritonavir er CYP3A hemill og eykur plasmaþéttni PF-07321332 og annarra lyfja sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A. Öflugir hemlar og örvar geta breytt lyfjahvörfum PF-07321332 þrátt fyrir að það sé gefið samhliða ritonaviri sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

PF-07321332 veldur ekki afturkræfri hömlun á virkni CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 eða CYP1A2 *in vitro* við þéttni sem skiptir máli klínískt. Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum sýndu að PF-07321332 getur örvað virkni CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Klínísk þýðing þess er ekki þekkt. Samkvæmt *in vitro* gögnum hefur PF-07321332 lítils háttar hamlandi áhrif á virkni BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 og OCT2. Hugsanlegt er að PF-07321332 geti haft hamlandi áhrif á virkni MDR1, MATE1, OCT1 og OATP1B1 við þéttni sem skiptir máli klínískt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar forklínískar rannsóknir á öryggi hafa verið gerðar með PF-07321332 samhliða ritonaviri.

PF-07321332

Rannsóknir á eituráhrifum endurtekinna skammta og eituráhrifum á erfðaeftni leiddu ekki í ljós neina hættu af völdum PF-07321332. Engar aukaverkanir sástu í rannsóknum á frjósemi og þroskun fósturvísa og fóstura hjá rottum. Rannsókn á unगाfullum kanínum sýndi minnkun fósturþyngdar, án marktækra eituráhrifa á móðurina. Altæk útsetning (AUC_{24}) hjá kanínum við stærsta skammt sem ekki veldur minnkun fósturþyngdar var áætluð 3 sinnum hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagða lækningalega skammta af Paxlovid.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum PF-07321332.

Ritonavir

Í dýrarrannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta af ritonaviri voru helstu marklíffæri lifur, sjónhimna, skjaldkirtill og nýru. Breytingar á lifur komu meðal annars fram í lifrarfrumum og breytum sem varða gall og frumuát, ásamt hækkuðum gildum lifrarendsíma. Ofvöxtur í litþekju sjónhimnu og hrörnun í sjónu komu fram í öllum rannsóknum á ritonaviri hjá nagdýrum, en hafa ekki komið fram hjá hundum. Gögn sem liggja fyrir um örbyggingu (ultrastructural evidence) gefa til kynna að þessar breytingar á sjónhimnu geti verið vegna uppsöfnunar fosfólípíða. Í klínískum rannsóknum komu þó ekki fram neinar vísbendingar um breytingar á augum hjá mönnum af völdum lyfsins. Allar breytingar á skjaldkirtli gengu til baka þegar notkun ritonavirs var hætt. Engar breytingar á virkni skjaldkirtils sem skipta máli klínískt hafa komið fram í klínískum rannsóknum hjá mönnum.

Talið er að breytingar á nýrum sem komu fram hjá rottum, þar á meðal pípluhrörnun, langvinn bólga og próteinmiga, séu af völdum sjálfsprottins tegundabundins sjúkdóms. Ennfremur komu engin klínískt marktæk frávik með tilliti til nýrna fram í klínískum rannsóknum.

Rannsóknir á eituráhrifum á erfðaeftni leiddu ekki í ljós neina hættu af völdum ritonavirs. Langtímarannsóknir á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum ritonavirs hjá músum og rottum leiddu í ljós hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif sérstaklega hjá þessum tegundum, en þau eru ekki talin skipta máli fyrir menn. Ritonavir hafði engin áhrif á frjósemi hjá rottum. Eituráhrif á þroska sem sástu hjá rottum (fósturvísadauði, minnkuð fósturþyngd, seinkun á beinmyndun og breytingar á innri líffærum, þ.m.t. seinkun á að eistu gengju niður) komu einkum fram við skammtastærðir sem höfðu eituráhrif á móðurina. Eituráhrif á þroska hjá kanínum (fósturvísadauði, minnkaður gotfjöldi og minnkuð fósturþyngd) komu fram við skammtastærðir sem höfðu eituráhrif á móðurina.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

PF-07321332 filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni:
Örkristallaður sellulósi
Laktósaeinhýdrat
Natríumkroskarmellósi
Örkristölluð kísilkvoða
Natríumsterýlfúmarat

Filmuhúð:
Hýdroxýprópýlmetýlsellulósi (E464)

Títantvíoxíð (E171)
Pólýetýlenglýkól (E1521)
Rautt járnnoxíð (E172)

Ritonavir filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni:
Copovidón
Sorbitanláreat
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Vatnsfrítt kalsíumhýdrógenfosfat
Natríumsterýlfúmarat

Filmuhúð:
Hýprómellósi (E464)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól (E1521)
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Talkúm (E553b)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Pólýsorbit 80 (E433)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

1 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/Al/PVC þynnuspjöld með 30 töflum.

Paxlovid er pakkað í öskjur sem innihalda 5 þynnupakkningar til eins dags notkunar, með 30 töflum.

Hver þynnupakkning til eins dags notkunar inniheldur 4 PF-07321332 töflur og 2 ritonavir töflur, fyrir morgunskammt og kvöldskammt.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1625/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. janúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

28. janúar 2022.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.