

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paxlovid 150 mg + 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg PF-07321332:ta

Yksi valkoinen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

* PF-07321332 vastaa ainetta, jonka kemiallinen nimi on:

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-syano-2-((3S)-2-okso-2-oksopyrrolidiini-3-yyli)etyyli)-3-((2S)-3,3-dimetyyli-2-(2,2,2-trifluoroasetamido)butanoyyli)-6,6-dimetyyli-3-atsabisyklo[3.1.0]heksaani-2-karboksamidi.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on 150 mg PF-07321332:ta, sisältää 176 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

PF-07321332

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vaaleanpunainen, soikionmuotoinen, pituus noin 17,6 mm ja leveys 8,6 mm, toiselle puolelle on painettu ”PFE” ja toiselle puolelle ”3CL”.

Ritonaviiri

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Valkoiset tai luonnonvalkoiset, kapselinmuotoiset tabletit, pituus noin 17,1 mm ja leveys 9,1 mm, toiselle puolelle on painettu ”H” ja toiselle puolelle ”R9”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Paxlovid on tarkoitettu koronavirustauti 2019:n (COVID-19) hoitoon aikuisille, jotka eivät tarvitse lisähappea ja joilla on suurentunut riski vaikeaan COVID-19-tautiin (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on 300 mg PF-07321332:ta (kaksi 150 mg:n tablettia) ja 100 mg ritonaviiria (yksi 100 mg:n tabletti), kaikki otettuna suun kautta 12 tunnin välein 5 vuorokauden ajan. Paxlovid on annettava mahdollisimman pian COVID-19-diagnoosin jälkeen ja 5 vuorokauden sisällä oireiden alkamisesta. Koko 5 vuorokauden hoitokuurin suorittaminen loppuun on suositeltavaa, vaikka potilas

tarvitsisi sairaalahoitoa vaikea-asteisen tai kriittisen COVID-19:n vuoksi Paxlovid-hoidon aloittamisen jälkeen.

Jos potilas unohtaa Paxlovid-annoksen 8 tunnin sisällä tavallisesta ottoajankohdasta, potilaan pitää ottaa se mahdollisimman pian ja jatkaa normaalia annosteluohjelmaa. Jos potilas unohtaa annoksen yli 8 tunnin ajan, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta ja sen sijaan hänen pitää ottaa seuraava annos tavalliseen aikaan. Potilaan ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta korvatakseen unohtamansa annoksen.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa (eGFR \geq 60 – < 90 ml/min) sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR \geq 30 – < 60 ml/min) sairastavien potilaiden Paxlovid-annos pitää pienentää tasolle 150 mg PF-07321332:ta ja 100 mg ritonaviiria 12 tunnin välein 5 päivän ajan liiallisen altistumisen välttämiseksi (tätä annoksen muuttamista ei ole testattu kliinisesti). Paxlovid-valmistetta ei tule käyttää vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa kärsivillä potilailla hemodialyysin aikana [(eGFR <30 ml/min mukaan lukien potilaat joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD))] (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Erityishuomio potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta

Päivittäinen läpipainopakkaus sisältää kaksi erillistä osaa, kumpikin sisältää kaksi PF-07321332-tablettia ja yhden ritonaviiritabletin, joka vastaa päivittäistä annosta vakioannoksella. Näin ollen potilaiden, joilla on keskivaikeaa munuaisten vajaatoiminta, huomio on kiinnitettävä siihen, että vain yksi PF-07321332-tabletti ja yksi ritonaviiritabletti on otettava 12 tunnin välein.

Maksan vajaatoiminta

Paxlovid-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä (Child-Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Paxlovid-valmistetta ei tule käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa kärsivillä potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Samanaikainen hoito ritonaviiria tai kobisistaattia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa

Paxlovid-annosta ei tarvitse muuttaa.

Potilaat, joilla on diagnosoitu HIV-infektio tai C-hepatiitti-infektio ja jotka saavat lisäksi ritonaviiri- tai kobisistaattihoitoa, jatkavat hoitoaan määräyksen mukaan.

Pediatriinen populaatio

Paxlovid-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole osoitettu. Tietoa ei ole saatavilla

Antotapa

Suun kautta.

PF-07321332 on otettava yhdessä ritonaviirin kanssa. Jos PF-07321332:ta ei oteta oikein ritonaviirin kanssa, vaikuttavan aineen pitoisuus plasmassa ei riitä saavuttamaan haluttua terapeuttista vaikutusta.

Paxlovid voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit pitää niellä kokonaisina eikä niitä pidä pureskella, rikkoa eikä murskata, koska tietoja ei ole tällä hetkellä saatavilla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sellaiset lääkevalmisteet, joiden puhdistuma on erittäin riippuvaista CYP3A:sta ja joiden kohonneisiin pitoisuuksiin liittyy vakavia ja/tai henkeä uhkaavia reaktioita.

Sellaiset lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita CYP3A:n indusioijia, jolloin huomattavasti pienentyneisiin PF-07321332:n ja ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa voi liittyä virologisen vasteen mahdollinen häviäminen ja mahdollinen resistenssi.

Paxlovid-valmisteen käyttöä ei voida aloittaa heti sen jälkeen kun jonkin seuraavan lääkevalmisteen käyttö on keskeytetty. Tämä johtuu hiljattain keskeytetyn CYP3A-indusioijan vaikutuksen lakkaamisen viiveestä (ks. kohta 4.5).

Alla luetellut lääkevalmisteet on tarkoitettu ohjeeksi eikä niitä pidetä täydellisenä luettelona kaikista lääkeaineista, jotka ovat vasta-aiheisia Paxlovid-valmisteen kanssa.

- Alfa1-adrenoreseptorin antagonistit: alfutsosiini
- Kipulääkkeet: petidiini, piroksikaami, propoksifeeni
- Antianginaaliset lääkkeet: ranolatsiini
- Syöpälääkkeet: neratinibi, venetoklaksi
- Rytmihäiriölääkkeet: amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini
- Antibiootit: fusidiinihappo, rifampisiini
- Antikonvulsiviset lääkkeet: karbamatsepiini, fenobarbitali, fenytoiini
- Kihtilääkkeet: kolkisiini
- Antihistamiinit: astemitsoli, terfenadiini
- Psykoosilääkkeet/neuroleptit: lurasidoni, pimotsidi, klotsapiini, ketiapiini
- Ergotjohdannaiset: dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergometriini
- Ruoansulatuskanavan motiliteettia muuntavat aineet: sisapridi
- Rohdosvalmisteet: mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)
- Lipidejä muuntavat aineet:
 - o HMG Co-A-reduktaasin estäjät: lovastatiini, simvastatiini
 - o Mikrosomaalisen triglyseridikuljetusproteiinin (MTTP) estäjä: lomitapidi
- PDE5:n estäjät: avanafiili, sildenafili, vardenafiili
- Sedatiivit/unilääkkeet: kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, suun kautta otettava midatsolaami ja triatsolaami

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa aiheutuva vakavien haittavaikutusten riski

Paxlovid-valmiste on CYP3A:n estäjä. Jos sen käyttö aloitetaan potilaalle, joka käyttää CYP3A:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita, tai jos CYP3A:n välityksellä metaboloituvan lääkevalmisteen käyttö aloitetaan potilaalle, joka jo käyttää Paxlovid-valmistetta, CYP3A:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuus plasmassa voi nousta.

CYP3A:ta estävän lääkevalmisteen käytön aloittaminen voi suurentaa Paxlovid-valmisteen pitoisuutta, ja CYP3A:ta indusoivan lääkevalmisteen käytön aloittaminen voi pienentää Paxlovid-valmisteen pitoisuutta.

Tällaisista yhteisvaikutuksista voi aiheutua

- samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen lisääntyneen altistuksen vuoksi kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia, joista voi aiheutua vaikea-asteisia, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia tapahtumia
- lisääntyneen Paxlovid-altistuksen vuoksi kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia
- Paxlovid-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen häviäminen ja mahdollinen virusresistenssin kehittyminen.

Ks. taulukosta 1 lääkevalmisteet, joiden samanaikainen käyttö PF-07321332:n ja ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista ja mahdollisesti merkittävät yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks.

kohta 4.5). Yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden lääkevalmisteiden kanssa pitää ottaa huomioon ennen Paxlovid-hoitoa ja sen aikana; samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet pitää tarkistaa uudelleen Paxlovid-hoidon aikana, ja potilasta pitää seurata samanaikaisesti käytettäviin lääkevalmisteisiin liittyvien haittavaikutusten havaitsemiseksi.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta

Kliinistä tietoa potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei ole saatavilla (sisältäen potilaat, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ESRD). Farmakokineettiseen tietoon perustuen (ks. kohta 5.2) Paxlovid-valmisteen käyttö vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla voi johtaa lisääntyneeseen altistukseen ja siten mahdolliseen toksisuuteen. Suositusta annoksen säätämisestä ei tässä vaiheessa tutkimusta voida antaa. Tämän vuoksi Paxlovid-valmistetta ei tule käyttää vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla hemodialyysin aikana [eGFR <30 ml/min mukaan lukien potilaat joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD)].

Vaikea maksan vajaatoiminta

Farmakokineettistä ja kliinistä tietoa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole. Tämän vuoksi Paxlovid-valmistetta ei tule käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksatoksisuus

Ritonaviiria saaneilla potilailla on esiintynyt kohonneita maksan transaminaasipitoisuuksia, kliinistä hepatiittia ja ikterusta. Paxlovid-valmistetta on siksi annettava varoen, jos potilaalla on ennestään maksasairaus, maksaentsyymien poikkeavuuksia tai hepatiitti.

HIV-1-infektion resistenssin kehittymisen riski

Koska PF-07321332 annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, voi olla olemassa riski, että HIV-1 muuttuu resistentiksi HIV-proteaasin estäjille henkilöillä, joilla on hallitsematon tai diagnosoimaton HIV-1-infektio.

Apuaineet

PF-07321332-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

PF-07321332- ja ritonaviiritabletit sisältävät kukin alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Paxlovid (PF-07321332 + ritonaviiri) on CYP3A:n estäjä, joten se voi suurentaa sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A:n välityksellä. Lääkevalmisteet, jotka metaboloituvat laajasti CYP3A:n välityksellä ja joilla on suuri ensikierron metabolia, vaikuttavat olevan alttiimpia altistuksen huomattavalle suurenemiselle samanaikaisesti PF-07321332:n ja ritonaviirin kanssa käytettynä. PF-07321332:n ja ritonaviirin samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma on erittäin riippuvainen CYP3A:sta ja joiden kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa liittyy vakavia ja/tai henkeä uhkaavia tapahtumia, on vasta-aiheista (ks. taulukko 1).

Ritonaviirilla on suuri affiniteetti useille sytokromi P450 (CYP) -isomuodoille ja se voi estää oksidaatiota seuraavassa järjestyksessä: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonaviirilla on myös suuri affiniteetti P-glykoproteiinille (P-gp) ja se voi estää tätä kuljetusproteiinia. Ritonaviiri voi indusoida glukuronidaation ja oksidaation seuraavien toimesta: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19, näin ollen se voi lisätä joidenkin näiden reittien metaboloimien lääkevalmisteiden biotransformaatiota, ja

voi johtaa alentuneeseen systeemiseen altistumiseen sellaisille lääkevalmisteille, mikä voisi vähentää tai lyhentää niiden terapeuttista vaikutusta.

Muiden sellaisten CYP3A4:n substraattien samanaikaista käyttöä, joista voi aiheutua mahdollisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia (ks. taulukko 1), tulee harkita vain, jos hyödyt ovat riskejä suuremmat.

PF-07321332 ja ritonaviiri ovat CYP3A:n substraatteja, joten CYP3A:ta indusoivat lääkevalmisteet voivat pienentää PF-07321332:n ja ritonaviirin pitoisuuksia plasmassa ja vähentää Paxlovid-valmisteen terapeuttista vaikutusta.

Kroonisessa HIV-infektiossa käytettävään ritonaviiriin liittyviä lääkeaineiden yhteisvaikutuksia tulisi **varovaisuutta noudattaen** soveltaa Paxlovidiin (ritonaviirin annos antiretroviraalisena aineena (alkuperäinen käyttötarkoitus) 600 mg kahdesti vuorokaudessa ja farmakokineettisena tehostajana antiretroviraalisten aineiden kanssa (nykyinen käyttötarkoitus) 100 mg kahdesti vuorokaudessa). Tulevat tutkimukset voivat mahdollistaa lääkkeiden yhteisvaikutuksiin liittyvien suositusten mukauttamisen Paxlovidin 5 päivän hoitoaikaan.

Taulukossa 1 luetellut lääkevalmisteet on tarkoitettu ohjeeksi, eikä niiden katsota olevan täydellisiä luetteloita kaikista lääkevalmisteista, jotka ovat vasta-aiheisia tai joilla voi olla yhteisvaikutuksia PF-07321332:n ja ritonaviirin kanssa.

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
Alfa ₁ -adrenoreseptorin antagonistit	↑Alfutsosiini	Alfutsosiinin suurentuneesta pitoisuudesta plasmassa voi aiheutua vaikea-asteista hypotensiota ja se on näin ollen vasta-aiheinen (katso kohta 4.3).
Amfetamiinijohdannaiset	↑Amfetamiini	Retroviruslääkkeenä annettu ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan amfetamiinin ja sen johdannaisten pitoisuuksia. Haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti Paxlovid-valmisteen kanssa.
Kipulääkkeet	<p>↑Buprenorfiini (57 %, 77 %), ↑Norbuprenorfiini (33 %, 108 %)</p> <p>↑Petidiini, ↑Piroksikaami, ↑Propoksifeeni</p> <p>↑Fentanyyli</p>	<p>Buprenorfiinin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksien suurenemiset plasmassa eivät johtaneet kliinisesti merkittäviin farmakodynaamisiin muutoksiin opioideille toleranttien potilaiden populaatiossa. Buprenorfiiniannoksen muuttaminen ei näin ollen ehkä ole välttämätöntä, kun nämä kaksi annetaan yhdessä.</p> <p>Norpetidiinin, piroksikaamin ja propoksifeenin suurentuneista pitoisuuksista plasmassa voi aiheutua vakava hengityslama tai hematologisia poikkeavuuksia ja ne ovat näin ollen vasta-aiheisia (katso kohta 4.3).</p> <p>Farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri estää CYP3A4:ää ja näin ollen</p>

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C _{max} -muutos)	Kliiniset kommentit
	<p>↓Metadoni (36 %, 38 %)</p> <p>↓Morfiini</p>	<p>sen odotetaan suurentavan fentanyylin pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten (mukaan lukien hengityslama) huolellista seuranta suositellaan, kun fentanyyliä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.</p> <p>Metadoniannoksen suurentaminen voi olla välttämätöntä kun sitä käytetään yhdessä farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa, koska glukuronidaatio indusoituu. Annoksen muuttamista on harkittava perustuen potilaan kliiniseen vasteeseen metadonihoidolle.</p> <p>Morfiinin määrät voivat laskea, koska farmakokineettisenä tehostajana, samanaikaisesti käytetty ritonaviiri indusoi glukuronidaatiota.</p>
Antianginaaliset lääkkeet	↑Ranolatsiini	Ranolatsiinin pitoisuuksien odotetaan suurenevan johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä. Samanaikainen käyttö ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rytmihäiriölääkkeet	<p>↑Amiodaroni, ↑Bepридиili ↑Dronedaroni, ↑Enkainidi ↑Flekainidi, ↑Propafenoni, ↑Kinidiini</p> <p>↑Digoksiini</p>	<p>Ritonaviirin samanaikaisesta käytöstä seuraa todennäköisesti amiodaronin, bepridiilin, dronedaronin, enkainidin, flekainidin, propafenonin ja kinidiinin suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Tämä yhteisvaikutus voi johtua farmakokineettisenä tehostajana annetun ritonaviirin aikaansaaman P-gp-välitteisen digoksiinin ulospumppauksen muuttumisesta.</p>
Astmalääkkeet	↓Teofylliini (43 %, 32 %)	Teofylliinin annosta on ehkä lisättävä, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, tämä johtuu CYP1A2-entsyymin induktiosta.
Syöpälääkkeet	↑Afatinibi	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen siitä, että ritonaviiri estää rintasyöpäresistenssiproteiinia (BCRP) ja akuuttia P-gp:tä. AUC:n ja C _{max} :n suurenemisen määrä riippuu ritonaviirin annon ajoituksesta. On oltava varovainen käytettäessä afatinibia Paxlovid-valmisteen kanssa (ks. afatinibin valmisteyhteenveto). Seuraa afatinibiin liittyviä haittavaikutuksia.

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C _{max} -muutos)	Kliiniset kommentit
	<p>↑Abemasiklibi</p> <p>↑Apalutamidi</p> <p>↑Seritinibi</p> <p>↑Dasatinibi, ↑Nilotinibi, ↑Vinkristiini, ↑Vinblastiini</p> <p>↑Enkorafenibi</p>	<p>Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A4:n estymisestä. Abemasiklibin ja Paxlovid-valmisteen samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos katsotaan, ettei tätä samanaikaista käyttöä voida välttää, katso annoksen muuttamista koskevat suositukset abemasiklibin valmisteyhteenvedosta. Seuraa abemasiklibiin liittyviä haittavaikutuksia.</p> <p>Apalutamidi on kohtalainen tai voimakas CYP3A4:n indusoija ja tämä voi johtaa alentuneeseen PF-07321332/ritonaviiri-altistukseen ja virologisen vasteen menetykseen. Lisäksi apalutamidin pitoisuudet seerumissa voivat suurentua, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, mikä voi johtaa vakaviin haittatapahtumiin, kuten kouristuskohtaukseen. Paxlovid-valmisteen samanaikainen käyttöapalutamidin kanssa ei suositella.</p> <p>Seritinibin pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n ja P-gp:n estymisestä. On oltava varovainen käytettäessä seritinibiä Paxlovid-valmisteen kanssa. Katso annoksen muuttamista koskevat suositukset seritinibin valmisteyhteenvedosta. Seuraa seritinibiin liittyviä haittavaikutuksia.</p> <p>Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, mikä voi johtaa vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuuden suurenemiseen.</p> <p>Enkorafenibin pitoisuudet seerumissa voivat suurentua, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, mikä voi suurentaa toksisuuden riskiä, mukaan lukien vakavien haittatapahtumien riski, kuten QT-ajan piteneminen. Enkorafenibin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan olevan riskiä suurempi ja ritonaviiria on käytettävä, potilaiden turvallisuutta on</p>

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C _{max} -muutos)	Kliiniset kommentit
	<p>↑Fostamatinibi</p> <p>↑Ibrutinibi</p> <p>↑Neratinibi</p> <p>↑Venetoklaksi</p>	<p>seurattava huolellisesti.</p> <p>Fostamatinibin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa voi suurentaa altistumista fostamatinibin metaboliitille, R406:lle, mikä johtaa annosriippuvaisiin haittatapahtumiin, kuten hepatotoksisuus, neutropenia, hypertensio tai ripuli. Jos sellaisia tapahtumia ilmenee, katso annoksen pienentämistä koskevia suosituksia fostamatinibin valmisteyhteenvedosta.</p> <p>Ibrutinibin pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä, mikä johtaa toksisuusriskin, mukaan lukien tuumorilyysioireyhtymän riski, suuremiseen. Ibrutinibin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan olevan riskiä suurempi ja ritonaviiria on käytettävä, pienennä ibrutinibiannos 140 mg:aan ja seuraa potilaita huolellisesti toksisuuden varalta.</p> <p>Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A4:n estymisestä. Neratinibin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista johtuen vakavista ja/tai hengenvaarallisista mahdollisista reaktioista, kuten hepatotoksisuus (ks. kohta 4.3).</p> <p>Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä. Tämä johtaa tuumorilyysioireyhtymän suurentuneeseen riskiin annosta aloitettaessa ja annoksen suurentamisvaiheessa ja on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3 ja venetoklaksin valmisteyhteenvedo). Niiden potilaiden tapauksessa, jotka ovat suorittaneet loppuun annoksen suurentamisvaiheen ja joiden päivittäinen venetoklaksiannos on vakio, pienennä venetoklaksiannosta ainakin 75 % kun sitä käytetään voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (katso annostusohjeet venetoklaksin valmisteyhteenvedosta).</p>

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C _{max} -muutos)	Kliiniset kommentit
Antikoagulantit	<p>↑Rivaroksabaani (153 %, 53 %)</p> <p>↑Vorapaksaari</p> <p>Varfariini, ↑↓S-varfariini (9 %, 9 %), ↓↔R-varfariini (33 %)</p>	<p>CYP3A:n ja P-gp:n esto johtaa suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa ja rivaroksabaanin farmakodynaamisiin vaikutuksiin, jotka voivat johtaa verenvuotoriskin suurenemiseen. Näin ollen ritonaviirin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat rivaroksabaania.</p> <p>Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä. Vorapaksaarin samanaikaista antoa Paxlovid-valmisteen kanssa ei suositella (katso vorapaksaarin valmisteyhteenvetoa).</p> <p>CYP1A2:n ja CYP2C9:n induktio johtaa R-varfariinimäärien pieneneeseen, kun taas vain vähän farmakokineettistä vaikutusta havaitaan S-varfariinin tapauksessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Pienentyneet R-varfariinimäärät voivat johtaa antikoagulaation vähentymiseen, joten antikoagulaatioparametrien seuraamista suositellaan kun varfariinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.</p>
Antikonvulsiiiviset lääkkeet	<p>Karbamatsepiini Fenobarbitaali, Fenytoiini</p> <p>↓Divalproeksi, Lamotrigiini, Fenytoiini</p>	<p>Karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini ovat voimakkaita CYP3A4:n indusioijia ja tämä voi johtaa alentuneeseen PF-07321332- ja ritonaviirialtistukseen ja virologisen vasteen menetykseen. Karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri indusoi CYP2C9:n aikaansaamaa oksidaatiota ja näin ollen sen odotetaan pienentävän antikonvulsiiivisten lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Seerumissa olevien määrien tai terapeuttien vaikutusten huolellista seuranta suositellaan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Fenytoiini voi alentaa ritonaviirin määrää seerumissa.</p>
Masennuslääkkeet	<p>↑Amitriptyliini, Fluoksetiini,</p>	<p>Retroviruslääkkeenä annettu ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:ta ja näin</p>

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C _{max} -muutos)	Kliiniset kommentit
	Imipramiini, Nortriptyliini, Paroksetiini, Sertraliini ↑Desipramiini (145 %, 22 %)	ollen sen odotetaan suurentavan imipramiinin, amitriptyliinin, nortriptyliinin, fluoksetiinin, paroksetiinin tai sertraliinin pitoisuuksia. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti retroviruslääkkeenä käytettyjen ritonaviiriannosten kanssa (ks. kohta 4.4). 2-hydroksimetaboliitin AUC aleni 15 % ja C _{max} aleni 67 %. Desipramiinin annoksen pienentämistä suositellaan kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa.
Kihtiläkkeet	↑Kolkisiini	Kolkisiinin pitoisuuksien odotetaan suurenevan kun kolkisiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita lääkeaineiden yhteisvaikutuksia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu kolkisiinilla ja ritonaviirilla (CYP3A4:n ja P-gp:n estyminen). Kolkisiinin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Antihistamiinit	↑Astemitsoli ↑Terfenadiini ↑Feksofenadiini ↑Loratadiini	Astemitsolin ja terfenadiinin lisääntyneet pitoisuudet plasmassa. Näin ollen näiden aineiden aiheuttama vakavien rytmihäiriöiden riski suurenee ja näin ollen samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Ritonaviiri voi muuttaa P-gp-välitteistä feksofenadiinin ulospumppausta kun sitä käytetään farmakokinetiikan tehostajana, mikä johtaa feksofenadiinin pitoisuuksien suurenemiseen. Farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri estää CYP3A:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan loratadiinin pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, kun loratadiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
Infektioläkkeet	↑Rifabutiini (4-kertainen, 2,5-kertainen), ↑25-O-desasetyylirifabutiinimetaboliitti (38-kertainen, 16-kertainen)	Johtuen rifabutiinin AUC:n suuresta suurenemisesta, rifabutiinin annoksen pienentäminen arvoon 150 mg 3 kertaa viikossa voi olla aiheellista, kun sitä käytetään yhdessä farmakokinetiikan

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C _{max} -muutos)	Kliiniset kommentit
	<p>↓Vorikonatsoli (39 %, 24 %)</p> <p>↑Ketokonatsoli (3,4-kertainen, 55 %)</p> <p>↑Itrakonatsoli^a, ↑Erytromysiini</p> <p>↓Atovakoni</p> <p>↑Bedakiliini</p>	<p>tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa.</p> <p>Vorikonatsolin samanaikaista käyttöä farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa on vältettävä, paitsi jos potilaan hyöty/riski-arviointi oikeuttaa vorikonatsolin käytön.</p> <p>Ritonaviiri estää ketokonatsolin CYP3A-välitteistä metaboliaa. Koska ruoansulatuskanavan ja maksan haittavaikutuksien ilmaantuvuus on suurentunut, ketokonatsolin annoksen pienentämistä on harkittava kun sitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.</p> <p>Farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri estää CYP3A4:ää ja näin ollen sen odotetaan suurentavan itrakonatsolin ja erytromysiinin pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, kun erytromysiiniä tai itrakonatsolia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.</p> <p>Farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri indusoi glukuronidaatiota ja näin ollen sen odotetaan pienentävän atovakonin pitoisuuksia plasmassa. Seerumissa olevien määrien tai terapeuttisten vaikutusten huolellista seuranta suositellaan, kun atovakonia annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.</p> <p>Mitään yhteisvaikutustutkimusta ei ole saatavilla pelkästään ritonaviirille. Koska on olemassa bedakiliiniin liittyvien haittatapahtumien riski, samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyöty on suurempi kuin riski, bedakiliinin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa on tehtävä varoen. Useammin tehtyä sydänsähkökäyrän seuraamista ja transaminaasien seuraamista suositellaan (ks. bedakiliinin valmisteyhteenveto).</p>

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C _{max} -muutos)	Kliiniset kommentit
	<p>Delamanidi</p> <p>↑Klaritromysiini (77 %, 31 %), ↓14-OH klaritromysiinin metaboliitti (100 %, 99 %)</p> <p>Sulfametoksatsoli/trimetopriimi</p> <p>↑Fusidiinihappo</p> <p>Rifampisiini</p>	<p>Mitään yhteisvaikutustutkimusta ei ole saatavilla pelkästään ritonaviirille. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa delamanidia annettiin 100 mg kahdesti päivässä ja lopinaviiria 400 mg ja ritonaviiria 100 mg kahdesti päivässä 14 päivän ajan, delamanidin metaboliitin, DM-6705:n altistus oli lisääntynyt 30 %. Koska on olemassa DM-6705:een liittyvä QTc-ajan pidentymisen riski, jos delamanidin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa katsotaan välttämättömäksi, suositellaan hyvin usein tehtävää EKG-seurantaa koko delamanidihoitojakson ajan (ks. kohta 4.4 ja delamanidin valmisteyhteenveto).</p> <p>Koska klaritromysiinillä on suuri terapeuttilinen ikkuna, annoksen pienentämisen ei pitäisi olla tarpeen potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Yli 1 g:n päiväannoksia klaritromysiiniä ei pidä antaa farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa. Jos potilailla on munuaisen vajaatoimintaa, on harkittava klaritromysiiniannoksen pienentämistä: potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min, annosta on pienennettävä 50 %; potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, annosta on pienennettävä 75 %.</p> <p>Sulfametoksatsoli/trimetopriimin annoksen muuttamisen samanaikaisesti käytetyn ritonaviirihoidon kanssa ei pitäisi olla tarpeen.</p> <p>Ritonaviirin samanaikaisesta käytöstä seuraa todennäköisesti sekä fusidiinihapon että ritonaviirin suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).</p> <p>Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n indusoija ja tämä voi johtaa alentuneeseen PF-07321332- ja ritonaviirialtistukseen ja virologisen vasteen menetykseen. Rifampisiinin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-</p>

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C _{max} -muutos)	Kliiniset kommentit
HIV-lääkkeet	<p>↑Efavirensi (21%)</p> <p>↑Maraviroki (161 %, 28 %)</p> <p>↓Raltegraviiri (16 %, 1 %)</p> <p>↓Tsidovudiini (25 %, ND)</p>	<p>aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Haittavaikutuksia (esim. heitehuimaus, pahoinvointi, parestesia) ja poikkeavia laboratorioarvoja (maksaentsyymit koholla) on havaittu useammin, kun efavirensiä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.</p> <p>Ritonaviiri suurentaa maravirokin määriä seerumissa, mikä johtuu CYP3A:n estymisestä. Maraviroki voidaan antaa ritonaviirin kanssa maravirokialtistumisen suurentamiseksi. Lisätietoja voi saada maravirokin valmisteyhteenvedosta.</p> <p>Ritonaviirin käyttö yhdessä raltegraviirin kanssa johtaa raltegraviirin määrien vähäiseen pienenemiseen.</p> <p>Ritonaviiri voi indusoida tsidovudiinin glukuronidaation, mikä johtaa tsidovudiinin määrien vähäiseen pienenemiseen. Annoksen muuttamisen ei pitäisi olla tarpeen.</p>
HCV-viruslääkkeet	<p>↑Glekapreviiri/pibrentasviiri</p>	<p>Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta P-gp:n, BCRP:n ja OATP1B:n estymisestä. Glekapreviirin/pibrentasviirin ja Paxlovid-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella johtuen ALAT-arvojen suurenemisen suurentuneesta riskistä glekapreviirialtistuksen suurentuessa.</p>
Psykoosilääkkeet	<p>↑Klotsapiini, ↑Pimotsidi</p> <p>↑Haloperidoli, ↑Risperidoni, ↑Tioridatsiini</p>	<p>Ritonaviirin samanaikaisesta annosta seuraa todennäköisesti klotsapiinin tai pimotsidin suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan haloperidolin, risperidonin ja tioridatsiinin pitoisuuksia. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti retroviruslääkkeenä käytettyjen ritonaviiriannosten kanssa.</p>

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C_{max}-muutos)	Kliiniset kommentit
	<p>↑Lurasidoni</p> <p>↑Ketiapiini</p>	<p>Lurasidonin pitoisuuksien odotetaan suurenevan johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä. Lurasidonin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Ketiapiinin pitoisuuksien odotetaan suurenevan johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä. Paxlovid-valmisteen ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se saattaa lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta (ks. kohta 4.3).</p>
β2-agonistit (pitkävaikutteinen)	↑Salmeteroli	Ritonaviiri estää CYP3A4:ää ja näin ollen salmeterolin pitoisuuksien plasmassa odotetaan suurenevan selvästi. Näin ollen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Kalsiumkanavan salpaajat	<p>↑Amlodipiini,</p> <p>↑Diltiatseemi,</p> <p>↑Nifedipiini</p>	Retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri estää CYP3A4:ää ja näin ollen sen odotetaan suurentavan kalsiumkanavan antagonistien pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
Endoteliinin antagonistit	<p>↑Bosentaani</p> <p>↑Riosiguaatti</p>	<p>Bosentaanin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö voi suurentaa bosentaanin vakaan tilan maksimipitoisuuksia (C_{max}) ja AUC-arvoa.</p> <p>Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n ja P-gp:n estymisestä. Riosiguaatin samanaikaista antoa - Paxlovid-valmisteen kanssa ei suositella (katso riosiguaatin valmisteyhteenvetoa).</p>
Ergotjohdannaiset (torajyväjohdannaiset)	<p>↑Dihydroergotamiini,</p> <p>↑Ergonoviini,</p> <p>↑Ergotamiini,</p> <p>↑Metyyliergometriini</p>	Ritonaviirin samanaikaisesta annosta seuraa todennäköisesti ergotjohdannaisten suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Ruoansulatuskanavan motiliteettia muuntavat aineet	↑Sisapridi	Sisapridin lisääntyneet pitoisuudet plasmassa. Näin ollen tämän aineen aiheuttamien vakavien rytmihäiriöiden riski on suurentunut ja näin ollen samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rohdosvalmisteet	Mäkikuisma	Mäkikuismaa (<i>Hypericum perforatum</i>) sisältävät rohdosvalmisteet johtuen alentuneiden plasmassa olevien pitoisuuksien riskistä ja PF-07321332:n ja

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C _{max} -muutos)	Kliiniset kommentit
		ritonaviirin heikentyneiden kliinisten vaikutusten riskistä, ja näin ollen samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HMG-CoA-reduktaasin estäjät	↑Atorvastatiini, Fluvastatiini, Lovastatiini, Pravastatiini, Rosuvastatiini, Simvastatiini	HMG-CoA-reduktaasin estäjillä, jotka ovat erittäin riippuvaisia CYP3A-metaboliasta, kuten lovastatiini ja simvastatiini, odotetaan olevan merkittävästi suurentuneet pitoisuudet plasmassa, kun niitä käytetään ritonaviirin kanssa, jota käytetään retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana. Koska lovastatiinin ja simvastatiinin suurentuneet pitoisuudet voivat altistaa potilaita myopatioille, kuten rabdomyolyyysi, näiden lääkevalmisteiden yhdistelmä ritonaviirin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Atorvastatiini on vähemmän riippuvainen CYP3A:sta metabolian suhteen. Vaikka rosuvastatiinin eliminaatio ei riipukaan CYP3A:sta, rosuvastatiinialtistuksen kohoamista on raportoitu kun ritonaviiria käytetään samanaikaisesti. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvä, mutta saattaa johtua kuljetusproteiinin estymisestä. Kun niitä käytetään ritonaviirin kanssa, jota annetaan farmakokinetiikan tehostajana tai retroviruslääkkeenä, on annettava pienimmät mahdolliset annokset atorvastatiinia tai rosuvastatiinia. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei ole CYP3A:sta riippuvainen ja yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa ei odoteta. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjällä on aiheellista, suositellaan pravastatiinia tai fluvastatiinia.
Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet	↓Etinyyliestradioli (40 %, 32 %)	Johtuen etinyyliestradiolin pitoisuuksien pienenemisestä, on harkittava estomenetelmiä tai muita ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä kun käytetään samanaikaisesti ritonaviiria, jota annetaan retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana. Ritonaviiri todennäköisesti muuttaa kohtuverenvuotoprofiilia ja vähentää estradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden tehoa.
Immuunisalpaajat	↑Siklosporiini, ↑Takrolimuusi, ↑Everolimuusi	Farmakokinetiikan tehostajana tai retroviruslääkkeenä annettu ritonaviiri estää CYP3A4:ää ja näin ollen sen odotetaan suurentavan siklosporiinin,

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokk a	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C _{max} -muutos)	Kliiniset kommentit
		takrolimuusin tai everolimuusin pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
Lipidejä muuntavat aineet	↑Lomitapidi	CYP3A4:n estäjät suurentavat lomitapidialtistusta, ja voimakkaat estäjät suurentavat altistusta noin 27-kertaisesti. Lomitapidin pitoisuuksien odotetaan suurenevan johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä. Paxlovid-valmisteen samanaikainen käyttö lomitapidin kanssa on vasta-aiheista (ks. lomitapidin lääkemääräystiedot) (ks. kohta 4.3).
Fosfodiesteriinin (PDE5) estäjät	<p>↑Avanafiili (13-kertainen, 2,4-kertainen)</p> <p>↑Sildenafilifiili (11-kertainen, 4-kertainen)</p> <p>↑Tadalafiili (124 %, ↔)</p> <p>↑Vardenafiili (49-kertainen, 13-kertainen)</p>	<p>Avanafiilin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Erektiohäiriön hoitoon käytetyn sildenafiliinin samanaikaiseen käyttöön yhdessä retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana annetun ritonaviirin kanssa on suhtauduttava varovaisesti ja sildenafiliinin annokset eivät missään tapauksessa saa ylittää 25 mg:aa 48 tunnissa. Sildenafiliinin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista keuhkoverenpainetautipotilaille (ks. kohta 4.3).</p> <p>Erektiohäiriön hoitoon käytetyn tadalafiilin samanaikainen käyttö yhdessä retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana annetun ritonaviirin kanssa on tehtävä pienemmillä annoksilla, enintään 10 mg tadalafiilia 72 tunnin välein, ja haittavaikutuksia on seurattava tavallista tarkemmin.</p> <p>Vardenafiilin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
Sedatiivit/unilääkkeet	<p>↑Kloratsepaatti,</p> <p>↑Diatsepaami,</p> <p>↑Estatsolaami,</p> <p>↑Fluratsepaami,</p>	Ritonaviirin samanaikaisesta käytöstä seuraa todennäköisesti kloratsepaatin, diatsepaamin, estatsolaamin ja fluratsepaamin suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C _{max} -muutos)	Kliiniset kommentit
	<p>↑Midatsolaami - suun kautta ja parenteraalisesti käytettävä</p> <p>↑Triatsolaami (> 20-kertainen, 87 %)</p> <p>↓Petidiini (62 %, 59 %), ↑Norpetidiinimetaboliitti (47 %, 87 %)</p> <p>↑Alpratsolaami (2,5-kertainen, ↔)</p>	<p>Midatsolaami metaboloituu laajalti CYP3A4:n vaikutuksesta. Samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa voi aiheuttaa midatsolaamipitoisuuden suuren nousun. Midatsolaamipitoisuuden plasmassa odotetaan olevan merkittävästi suurempi, kun midatsolaami annetaan suun kautta. Näin ollen Paxlovid-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti suun kautta annettavan midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3), kun taas on oltava varovainen kun Paxlovid-valmistetta käytetään samanaikaisesti parenteraalisesti annettavan midatsolaamin kanssa. Tiedot parenteraalisesti annettavan midatsolaamin ja muiden proteaasineestäjien samanaikaisesta käytöstä viittaavat siihen, että midatsolaamin määrät plasmassa voivat mahdollisesti nousta 3–4-kertaisesti. Jos Paxlovid-valmistetta käytetään samanaikaisesti annetun midatsolaamin kanssa, se on tehtävä teho-osastolla tai vastaavassa ympäristössä, joka varmistaa tarkan kliinisen seurannan ja asianmukaisen hoidon hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation tapauksessa. Midatsolaamiannoksen muuttamista on harkittava, erityisesti jos annetaan useampi kuin yksi midatsolaamiannos.</p> <p>Ritonaviirin samanaikaisesta käytöstä seuraa todennäköisesti triatsolaamin suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Petidiinin ja ritonaviirin käyttö on vasta-aiheista johtuen metaboliitin, norpetidiinin, suurentuneista pitoisuuksista, tällä metaboliitilla on sekä analgeettisia että keskushermostoa stimuloivia vaikutuksia. Kohonneet norpetidiinipitoisuudet voivat suurentaa keskushermostovaikutuksien riskiä (esim. kouristuskohtaukset) (ks. kohta 4.3).</p> <p>Alpratsolaamin metabolia estyy ritonaviirin käytön aloittamisen jälkeen. On syytä olla varovainen ensimmäisten päivien aikana, kun alpratsolaamia käytetään samanaikaisesti</p>

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokk a	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C _{max} -muutos)	Kliiniset kommentit
	↑Buspironi	retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana annetun ritonaviirin kanssa, ennen kuin alpratsolaamin metabolian induktio alkaa. Retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana käytetty ritonaviiri estää CYP3A:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan buspironin pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun buspironia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
Unilääkkeet	↑Tsolpideemi (28 %, 22 %)	Tsolpideemia ja ritonaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti, kun liiallisia sedatiivisia vaikutuksia seurataan huolellisesti.
Tupakoinnin lopettaminen	↓Bupropioni (22 %, 21 %)	Bupropioni metaboloituu pääosin CYP2B6:n vaikutuksesta. Bupropionin samanaikaisen käytön toistuvien ritonaviiriannosten kanssa odotetaan alentavan bupropionimääriä. Näiden vaikutusten odotetaan edustavan bupropionimetabolian induktiota. Koska ritonaviirin on kuitenkin osoitettu estävän CYP2B6:ta <i>in vitro</i> , bupropionin suositeltua annosta ei pidä ylittää. Toisin kuin ritonaviirin pitkäaikaisen käytön tapauksessa, mitään merkittävää yhteisvaikutusta ei ilmennyt bupropionin kanssa pienten ritonaviiriannosten lyhytaikaisen käytön jälkeen -(200 mg kahdesti päivässä 2 päivän ajan), mikä viittaa siihen, että bupropionipitoisuuksien pieneneminen voi alkaa useita päiviä samanaikaisesti käytetyn ritonaviirin käytön aloittamisen jälkeen.
Steroidit	Inhaloitu, injektoitu tai intranasaalinen flutikasonipropionaatti, Budesonidi, Triamsinoloni	Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren suppressiota (plasman kortisolimäärien havaittiin alentuneen 86 %) on raportoitu ritonaviiria ja inhaloitua tai intranasaalista flutikasonipropionaattia saaneilla potilailla; samanlaisia vaikutuksia voisi myös ilmetä muilla CYP3A:n metaboloimilla kortikosteroideilla, esim budesonidi ja triamkinoloni. Näin ollen retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana annetun ritonaviirin samanaikaista käyttöä näiden

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka a	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C _{max} -muutos)	Kliiniset kommentit
	<p>↑Deksametasoni</p> <p>↑Prednisoloni (28 %, 9 %)</p>	<p>glukokortikoidien kanssa ei suositella, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten riski. On harkittava glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja paikallisten ja systeemisten vaikutusten tarkkaa seuraamista, tai vaihtamista glukokortikoidiin joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Lisäksi mikäli glukokortikoidien käyttö lopetetaan, annoksen pienentämistä asteittain voidaan tarvita pitemmän ajanjakson kuluessa.</p> <p>Farmakokinetiikan tehostajana tai retroviruslääkkeenä annettu ritonaviiri estää CYP3A:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan deksametasonin pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun deksametasonia annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.</p> <p>Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun prednisolonia annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Metaboliitin, prednisolonin, AUC suureni 37 % 4 päivän ritonaviirikuurin jälkeen ja 28 % 14 päivän ritonaviirikuurin jälkeen.</p>
Kilpirauhashormoni- korvaushoito	Levotyroksiini	Markkinoille tulon jälkeisissä tapauksissa on raportoitu mahdollinen yhteisvaikutus ritonaviiria sisältävien valmisteiden ja levotyroksiinin välillä. Kilpirauhasta stimuloivaa hormonia (TSH) on seurattava levotyroksiinilla hoidetuilla potilailla ainakin ensimmäisen kuukauden ajan ritonaviirihoidon aloittamisen ja/tai lopettamisen jälkeen.

Lyhenteet: ALAT = alaniiniaminotransferaasi, AUC = käyrän alle jäävä alue.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus PF-07321332:een

Useiden itrakonatsolin 200 mg:n annosten samanaikainen anto suun kautta suurensi PF-07321322:n AUC_{tau}- ja C_{max}-arvoja. Sovitettujen geometrinen keskiarvojen suhteet (90 % CI) PF-07321322:n AUC_{tau}:lle ja C_{max}:lle olivat 138,82 % (129,25 %, 149,11 %) ja vastaavasti 118,57 % (112,50 %, 124,97 %), kun PF-07321332/ritonaviiri annettiin samanaikaisesti useiden itrakonatsoliannosten kanssa, verrattuna siihen kun PF-07321332/ritonaviiri annettiin yksinään.

Useiden karbamatsepiinin 300 mg:n annosten samanaikainen anto suun kautta pienensi PF-07321322:n AUC_{inf}- ja C_{max}-arvoja. Sovitettujen geometrinen keskiarvojen suhteet (90 % CI) PF-07321322:n AUC_{tau}:lle ja C_{max}:lle olivat 44,50 % (90 % CI: 33,77 %, 58,65 %) ja vastaavasti 56,82 %

(90% CI: 47,04 %, 68,62 %), sen jälkeen kun PF-07321332/ritonaviiri 300 mg/100 mg annettiin samanaikaisesti useiden suun kautta annettujen karbamatsepiinin annosten kanssa, verrattuna siihen kun PF-07321332/ritonaviiri annettiin yksinään.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Paxlovid-valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja, mitä tulee lääkkeeseen liittyvien, kehitykseen kohdistuvien haitallisten tulosten riskiin. Siksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää välttää raskaaksi tuloa Paxlovid-hoidon aikana ja varotoimenpiteenä 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Ritonaviiri voi heikentää hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tehoa. Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita on neuvottava käyttämään vaihtoehtoista tehokasta ehkäisy menetelmää tai lisäestemenetelmää Paxlovid-hoidon aikana ja kunnes yksi kuukautiskierto on kulunut Paxlovid-hoidon päättymisestä (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Paxlovid-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Alkion ja sikiön kehitystä koskeneissa toksisuustutkimuksissa millään rotilla tai kaneilla tutkitulla annoksella ei havaittu PF-07321332:een liittyviä sikiön morfologiaan tai alkion ja sikiön elinkykyyn kohdistuvia vaikutuksia, vaikkakin kaneilla havaittiin sikiöiden painon alentuneen (ks. kohta 5.3).

Data suuresta joukosta naisia, jotka altistuivat ritonaviirille raskauden aikana, ei viittaa siihen, että synnynnäiset viat olisivat lisääntyneet verrattuna niiden määrään väestöpohjaisissa synnynnäisten vikojen seurantarjestelmissä.

Eläimistä saadut ritonaviiria koskevat tiedot ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Paxlovid-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä ellei kliininen tila edellytä Paxlovid-hoitoa.

Imetys

Ei ole olemassa tietoja Paxlovid-valmisteen käytöstä imetyksen aikana.

Ei tiedetä, onko PF-07321332 läsnä ihmisen rintamaidossa tai eläinten maidossa, joten vaikutuksia rintaruokittuun vastasyntyneeseen/imeväiseen tai vaikutuksia maidon tuotantoon ei myöskään tunneta. Suppeissa julkaistuissa tiedoissa on raportoitu, että rintamaidossa on havaittu ritonaviiria. Ritonaviirin vaikutuksista rintaruokittavaan vastasyntyneeseen/imeväiseen tai maidontuotantoon ei ole tietoja. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys on lopetettava Paxlovid-hoidon ajaksi ja varotoimenpiteenä 7 päivän ajan Paxlovid-hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa ihmistä koskevia tietoja Paxlovid-valmisteen (PF-07321332 ja ritonaviiri) tai yksin ritonaviirin vaikutuksesta hedelmällisyyteen. Sekä PF-07321332 että ritonaviiri, erikseen testattuna, ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Paxlovid-valmisteella ei odoteta olevan vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin Paxlovid-hoidon (PF-07321332/ritonaviiri 300 mg/100 mg) aikana kun hoitoa annosteltiin 12 tunnin välein 5 päivän ajan ja 34 päivän sisällä viimeisen annoksen jälkeen, olivat makuhäiriö (5,6 %), ripuli (3,1 %), päänsärky (1,4 %) ja oksentelu (1,1 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luetaan jäljempänä taulukossa 2 elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2. Paxlovid-valmisteen haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyydsluokka	Haittavaikutus
Hermosto	Yleinen	Makuhäiriö, päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli, oksentelu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Paxlovid-yliannoksen hoidon on käsitettävä yleiset tukitoimenpiteet, mukaan lukien elintoimintojen seuranta ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu. Paxlovid-yliannokseen ei ole spesifistä vasta-ainetta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: {ryhmä}, ATC-koodi: ei vielä määritelty

Vaikutusmekanismi

PF-07321332 on SARS-CoV-2:n pääproteaasin (Mpro), johon viitataan myös nimellä 3C:n kaltainen proteaasi (3CLpro) tai nsp5-proteaasi, peptidomimeettinen estäjä. SARS-CoV-2 Mpro:n estyminen tekee proteiinin kyvyttömäksi prosessoimaan polyproteiinin esiasteita, mikä estää viruksen replikaation.

Ritonaviiri estää PF-07321332:n CYP3A-välitteisen metabolian ja siten suurentaa PF-07321332:n pitoisuutta plasmassa.

Antiviraalinen aktiivisuus

PF-07321332:lla todettiin antiviraalista aktiivisuutta SARS-CoV-2-infektiota vastaan dNHBE-soluissa; dNHBE on ihmisen keuhkojen primaari hengitysepiteelisolulinja (EC₅₀-arvo 61,8 nM ja EC₉₀-arvo 181 nM) 3 päivän lääkeaineelle altistumisen jälkeen. PF-07321332:lla oli antiviraalista aktiivisuutta soluviljelmässä (EC₅₀-arvot alhaisella nanomolaarisella alueella ≤ 3-kertainen verrattuna USA-WA1/2020:een) SARS-CoV-2-isolaatteja vastaan, jotka kuuluivat variantteihin alfa (B.1.1.7), beeta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), lambda (C.37), myy (B.1.621) ja omikron (B.1.529). Beeta (B.1.351) -variantti oli vähiten herkkä testattu variantti, sen alttius oli noin 3,3 kertaa alempi verrattuna USA-WA1/2020-isolaattiin.

Resistenssi

Mitään tietoja viruslääkeresistenssistä ei tällä hetkellä ole saatavilla PF-07321332-valmisteesta SARS-CoV-2:n suhteen. Tutkimukset, joilla arvioidaan resistenssiselektiota PF-07321332:lle SARS-CoV-2:n kanssa soluviljelmässä ja kliinisissä tutkimuksissa, eivät ole valmiit. Vain *in vitro* -resistenssiselektiotutkimus on saatavilla hiiren hepatiittiviruksen (MHV)-Mpro:sta. Siinä ilmeni 4,4–5-kertainen aleneminen PF-07321332-alttiudelle mutanttivirusia vastaan, joilla oli 5 mutaatiota (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) MHV-Mpro:ssa 10 soluviljelypasaasin jälkeen. Tämän merkitystä SARS-CoV-2:lle ei tunneta.

Kliininen teho

Paxlovid-valmisteen teho perustuu EPIC-HR-tutkimuksen välianalyysiin ja sitä tukevaan lopulliseen analyysiin; EPIC-HR oli faasin 2/3, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus oireisilla aikuisilla osallistujilla, jotka eivät olleet sairaalahoitossa ja joilla oli laboratoriossa varmistettu SARS-CoV-2-infektion diagnoosi. Tutkimukseen mukaan soveltuneet osallistujat olivat vähintään 18-vuotiaita ja heillä oli vähintään yksi seuraavista vaikean taudin kehittymisen riskitekijöistä: diabetes, ylipaino (painoindeksi [BMI] > 25), krooninen keuhkosairaus (astma mukaan lukien), krooninen munuaissairaus, tupakointi, immunosuppressiivinen sairaus tai immunosuppressiivinen hoito, sydän- ja verisuonisairaus, hypertensio, sirppisolutauti, hermoston kehityshäiriö, aktiivinen syöpä, riippuvaisuus lääkinnällisten laitteiden käytöstä tai vähintään 60 vuoden ikä samanaikaisista sairauksista riippumatta. Tutkimukseen otettiin mukaan osallistujia, joiden COVID-19-oireiden alkamisesta oli ≤ 5 päivää. Tutkimukseen ei otettu mukaan henkilöitä, joilla oli anamneesissa aiempi COVID-19-infektio tai jotka olivat saaneet rokotuksen.

Osallistujat satunnaistettiin suhteessa (1:1) Paxlovid-hoitoon (300 mg PF-07321332:ta + 100 mg ritonaviiria) tai lumelääkehoitoon suun kautta 12 tunnin välein 5 päivän ajan. Tehon ensisijainen päätapahtuma oli niiden osallistujien osuus, jotka joutuivat sairaalahoitoon johtuen COVID-19:stä tai kuolivat mistä tahansa syystä päivään 28 mennessä. Analyysi suoritettiin modifioidussa hoitoaikeen mukaisessa (mITT) analyysitietueessa [kaikki hoitoa saaneet osallistujat, joiden oireiden alkamisesta oli ≤ 3 päivää ja jotka lähtötilanteessa eivät saaneet ja joiden ei odotettu saavan terapeuttista COVID-19 monoklonaalista vasta-ainetta (mAb) -hoitoa], mITT1-analyysitietueessa (kaikki hoitoa saaneet osallistujat, joiden oireiden alkamisesta oli ≤ 5 päivää ja jotka lähtötilanteessa eivät saaneet ja joiden ei odotettu saavan terapeuttista COVID-19 mAb-hoitoa), ja mITT2-analyysitietueessa (kaikki hoidetut tutkittavat, joiden oireiden alkamisesta oli ≤ 5 päivää).

Yhteensä 2 246 osallistujaa satunnaistettiin joko Paxlovid- tai lumelääkehoitoon. Lähtötilanteessa keskimääräinen ikä oli 46 vuotta; 13 % osallistujista oli 65-vuotiaita ja sitä vanhempia (3 % 75-vuotiaita ja sitä vanhempia); 51 % oli miehiä; 72 % oli valkoihoisia, 5 % oli mustaihoisia, ja 14 % oli aasialaisia; 45 % oli hispaano- tai latinalaisamerikkalaisia; 66 %:lla osallistujista oireet olivat alkaneet ≤ 3 päivää ennen tutkimushoidon aloittamista; 81 %:lla painoindeksi oli ≥ 25 kg/m² (37 %:lla painoindeksi oli ≥ 30 kg/m²); 12 %:lla oli diabetes mellitus; alle 1 %:lla tutkittavista oli immuunikato, 47 %:lla osallistujista lähtötilanteen serologinen tulos oli negatiivinen ja 51 %:lla serologinen tulos oli positiivinen. Lähtötilanteen keskimääräinen (keskihajonta) viruskuorma oli 4,63 log₁₀ kopiota/ml (2,87); 26 %:lla osallistujista lähtötilanteen viruskuorma oli > 10⁷ (kopiota/ml); 6,2 % osallistujista oli satunnaistamisajankohtana joko saanut tai heidän oletettiin saavan terapeuttista COVID-19-vasta-ainetta, joten heidät suljettiin pois mITT- ja mITT1-analyseistä. Ensisijainen SARS-CoV-2-

variantti molemmissa hoitohaaroissa oli Delta (98 %), enimmäkseen kladi 21J (välianalyysin perusteella).

Lähtötilanteen demografiset ja sairauden ominaisuudet olivat tasapainossa Paxlovid- ja lumelääkeryhmien kesken.

Primaarisen tehon määrittäminen perustui suunniteltuun välianalyysiin, jossa oli 774 tutkittavaa mITT-populaatiossa. Arvioitu riskin vähenemä oli -6,3 % ja 95 % CI (-9,0 %, -3,6 %). Kun moninkertaisuus otettiin huomioon 95 %:n CI oli -10,61 %, -2,02. 2-suuntainen p-arvo oli <0,0001 kun 2-suuntainen merkitsevyytaso oli 0,002.

Taulukossa 3 annetaan ensisijaisen päätetapahtuman tulokset mITT1-analyysipopulaatiolle kun tutkimus oli suoritettu loppuun.

Taulukko 3. Tehotulokset ei sairaalahoitossa olevista aikuisista, joilla oli COVID-19 ja jotka saivat annoksen 5 päivän kuluessa oireiden alkamisesta ja jotka eivät saaneet COVID-19 monoklonaalista vasta-ainehoittoa lähtötilanteessa (mITT1-analyysitietue)

	Paxlovid (N = 1 039)	Lumelääke (N = 1 046)
COVID-19:ään liittyvä sairaalahoito tai kuolema mistä tahansa syystä päivään 28 mennessä		
n (%)	8 (0,8 %)	66 (6,3 %)
Vähenemä lumelääkkeeseen ^a nähden (95 %:n CI), %	-5,62 (-7,21 – -4,03)	
Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus päivään 28 mennessä, %	0	12 (1,1 %)

Lyhenteet: CI = luottamusväli (confidence interval).

a. Sairaalahoitoon joutuneiden tai kuolleiden potilaiden arvioitu kumulatiivinen osuus päivään 28 mennessä laskettiin jokaiselle hoitoryhmälle käyttämällä Kaplan-Meier-menetelmää, jossa tutkittavat ilman sairaalahoitoa tai kuolemastatusta päivään 28 mennessä sensuroitiin tutkimuksen keskeytykseen mennessä.

Arvioitu riskin pieneneminen oli -5,8 % (95 %:n CI; 7,8 %, -3,8 %) osallistujilla, jotka saivat annoksen kolmen päivän kuluessa oireiden alkamisesta, ja -5,2 % (95 %:n CI; -7,9 %, -2,5 %) mITT1-osaryhmässä osallistujilla, jotka saivat annoksen yli kolme päivää oireiden alkamisesta. Yhdenmukaisia tuloksia havaittiin lopullisissa mITT- ja mITT2-analyysitietueissa. Kaikkiaan 1 379 tutkittavaa sisältyi mITT-analyysitietueeseen. Tapahtumamäärät olivat 5/697 (0,72 %) Paxlovid-ryhmässä ja 44/682 (6,45 %) lumelääkeryhmässä.

Taulukko 4: COVID-19-taudin eteneminen (sairaalahoitossa tai kuolleet) päivään 28 mennessä oireilevilla aikuisilla, joilla oli suurentunut riski taudin etenemisestä vaikea-asteiseksi; mITT1-analyysitietue

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Lumelääke
Potilaiden lukumäärä (%)	N=1 039	N=1 046
Negatiivinen serologia	n=487	n=505
Potilaat sairaalahoitossa tai kuolleet ^a (%)	7 (1,4 %)	58 (11,5 %)
Arvioitu osuus 28 päivään mennessä [95 % CI], %	1,47 (0,70, 3,05)	11,71 (9,18, 14,89)
Vähenemä lumelääkkeeseen nähden [95 % CI] p-arvo	-10,25 (-13,28, -7,21) p<0,0001	

Serologiassa positiivinen	n=540	n=528
Potilaat sairaalahoitossa tai kuolleet ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,5 %)
Arvioitu osuus 28 päivään mennessä [95 % CI], %	0,19 (0,03, 1,31)	1,52 (0,76, 3,02)
Vähemmän lumelääkkeeseen nähden [95 % CI]	-1,34 (-2,45, -0,23)	
p-arvo	p=0,0180	

Lyhenteet: CI=luottamusväli; mITT=modifioitu hoitoaikainen mukainen. Kaikki osallistujat, jotka määrättiin satunnaisesti tutkimuksen interventioon, jotka saivat ainakin 1 annoksen tutkimuslääkettä, jotka lähtötilanteessa eivät saaneet eikä heidän odotettu saavan terapeutista COVID-19 monoklonaalista vasta-ainehoittoa ja joita hoidettiin ≤ 5 päivän ajan COVID-19-oireiden alkamisen jälkeen.

Seropositiivisuus määritettiin, jos tulokset olivat positiivisia serologisessa immunomäärityksessä vasta-aineille, jotka olivat spesifisiä joko S- tai N-virusproteiineille.

Esitetään ero suhteellisissa osuuksissa 2 hoitoryhmälle ja sen 95 %:n luottamusväli perustuen tietojen normaaliapproksimaatioon.

a. COVID-19:ään liittyvä sairaalahoito tai kuolema mistä tahansa syystä

Tehotulokset mITT1:lle olivat yhdenmukaisia osallistujien alaryhmissä, mukaan lukien ikä (≥ 65 vuotta), painoindeksi (painoindeksi > 25 ja painoindeksi > 30) ja diabetes.

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Paxlovid-valmisteen käytöstä COVID-19-hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

PF-07321332:n ja ritonaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä osallistujilla.

Ritonaviiria annetaan yhdessä PF-07321332:n kanssa farmakokinetiikan tehostajana suurentamaan PF-07321332:n systeemistä pitoisuutta.

PF-07321332:n ja ritonaviirin toistuvassa annossa annoksina 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg ja 500 mg/100 mg kaksi kertaa päivässä systeemisen altistuksen suureneminen vakaassa tilassa vaikuttaa olevan vähäisempää kuin suhteessa annokseen. Kymmenen päivän ajan toistetussa annossa saavutettiin vakaa tila päivänä 2, ja kertyminen elimistöön oli noin kaksinkertainen. Systeemiset altistukset olivat kaikilla annoksilla päivänä 5 samansuuruiset kuin päivänä 10.

Imeytyminen

Suun kautta annetun kerta-annoksen 300 mg PF-07321332:ta ja 100 mg ritonaviiria jälkeen PF-07321332:n C_{max} -arvon geometrinen keskiarvo oli 2,21 mikrog/ml ja AUC_{inf} :n geometrinen keskiarvo vakaassa tilassa oli plasmassa 23,01 mikrog*h/ml. Huippupitoisuuden (C_{max}) saavuttamiseen kuluneen ajan (T_{max}) mediaani oli 3,00 tuntia. Terminaalisen eliminaation puoliintumisajan aritmeettinen keskiarvo oli 6,1 tuntia.

Suun kautta annetun kerta-annoksen 300 mg PF-07321332:ta ja 100 mg ritonaviiria jälkeen ritonaviirin C_{max} -arvon geometrinen keskiarvo oli 0,36 mikrog/ml ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan nollasta äärettömyyteen (AUC_{inf}) geometrinen keskiarvo oli 3,60 mikrog*h/ml. Huippupitoisuuden (C_{max}) saavuttamiseen kuluneen ajan (T_{max}) mediaani oli 3,98 tuntia. Terminaalisen eliminaation puoliintumisajan aritmeettinen keskiarvo oli 6,1 tuntia.

Ruoan vaikutus suun kautta otetun valmisteen imeytymiseen

Valmisteen anto runsasrasvaisen aterian yhteydessä suurensi kohtalaisesti altistusta PF-07321332:lle (keskimääräisen C_{\max} -arvon noin 15 %:n lisäys ja keskimääräisen AUC_{last} -arvon 1,6 %:n lisäys) paastotilaan verrattuna, kun PF-07321332 annettiin suspensiona yhdessä ritonaviiritablettien kanssa.

Jakautuminen

PF-07321332:sta sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 69 %.

Ritonaviirista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 98–99 %.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimukset, joissa PF-07321332:ta arvioitiin ilman samanaikaista ritonaviiria, viittaavat siihen, että PF-07321332 metaboloituu ensisijaisesti CYP3A4:n välityksellä. PF-07321332 ei kliinisesti oleellisia pitoisuuksina estä kumoutuvasti CYP2D6:ta, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää, CYP2C8:aa tai CYP1A2:ta *in vitro*. PF-07321332 ei ole muiden CYP-entsyymien indusoija eikä substraatti, paitsi CYP3A, jolle PF-07321332/ritonaviiri on estäjä. PF-07321332:n anto yhdessä ritonaviirin kanssa estää PF-07321332:n metaboliaa. Ainoa plasmassa havaittu lääkevalmisteeseen liittyvä yhdiste oli muuttumaton PF-07321332. Ulosteeassa ja virtsassa havaittiin vähäisiä oksidatiivisia metaboliitteja.

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että sytokromi P450 3A (CYP3A) on ritonaviirin metaboliaan osallistuva pääasiallinen isomuoto, vaikka myös CYP2D6 osallistuu oksidaatiometaboliitin M–2 muodostamiseen.

Pienillä ritonaviiriannoksilla on osoitettu merkittäviä vaikutuksia muiden proteaasin estäjien (ja muiden CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien valmisteiden) farmakokinetiikkaan, ja muut proteaasin estäjät voivat vaikuttaa ritonaviirin farmakokinetiikkaan.

Eliminaatio

Ritonaviirin kanssa annetun PF-07321332:n ensisijainen eliminaatioreitti oli erittyminen muuttumattomana lääkevalmisteena munuaisten kautta. Annetusta 300 mg:n PF-07321332-annoksesta noin 49,6 % havaittiin virtsassa ja 35,3 % ulosteessa. Eritteisä PF-07321332 oli pääasiallinen lääkkeeseen liittyvä yhdiste, ja hydrolyysireaktioista muodostui pieniä metaboliittimääriä. Plasmassa ainoa lääkkeeseen liittyvä kvantifioitavissa ollut yhdiste oli muuttumaton PF-07321332.

Ihmisillä tehdyt tutkimukset radioaktiivisesti merkityllä ritonaviirilla osoittivat, että ritonaviiri eliminoituu pääasiassa maksan ja sapen kautta; noin 86 % radioaktiivisesta aineesta havaittiin ulosteessa, ja osan siitä oletettiin olleen imeytymätöntä ritonaviiria.

Erytispotilasryhmät

PF-07321332:n ja ritonaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iän ja sukupuolen perusteella.

Etniset ryhmät

Systeeminen altistus japanilaisilla osallistujilla oli numeerisesti pienempi, mutta ei kliinisesti merkittävästi erilainen kuin länsimaisilla osallistujilla.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla PF-07321332:n C_{\max} -arvo oli 30 % ja AUC-arvo 24 % suurempi, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla PF-07321332:n C_{\max} -arvo oli 38 % ja AUC-arvo 87 % suurempi ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla PF-07321332:n C_{\max} -arvo oli 48 % ja AUC-arvo 204 % suurempi kuin terveillä verrokeilla, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Verrattuna terveisiin verrokkeihin, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa, PF-07321332:n farmakokinetiikka tutkittavilla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, ei ollut merkitsevästi erilainen. PF-07321332:n AUC_{inf} :n ja C_{max} :n (90 % CI) sovitettu geometrinen keskiarvosuhde, jossa verrattiin keskivaiketta maksan vajaatoimintaa (testi) normaaliin maksan toimintaan (referenssi), oli 98,78 % (70,65 %, 138,12 %) ja vastaavasti 101,96 % (74,20 %, 140,11 %).

PF-07321332/ritonaviiri-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

PF-07321332:n ja ritonaviirin yhdistelmällä tehdyt yhteisvaikutustutkimukset

Kun PF-07321332:ta testattiin yksinään ihmisen maksan mikrosomeissa, CYP3A4:llä oli merkittävä osuus PF-07321332:n oksidatiivisessa metaboliassa. Ritonaviiri on CYP3A:n estäjä, joten se suurentaa PF-07321332:n ja muiden pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa. Ritonaviiria käytetään samanaikaisesti farmakokinetiikan tehostajana, mutta voimakkaat estäjät ja indusoiijat voivat muuttaa PF-07321332:n farmakokinetiikkaa.

PF-07321332 ei kliinisesti oleellisinä pitoisuuksina estä kumoutuvasti CYP2D6:ta, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää, CYP2C8:aa tai CYP1A2:ta *in vitro*. *In vitro* -tutkimustulokset osoittivat, että PF-07321332 voi olla CYP3A4:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n ja CYP2C9:n indusoija. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta. *In vitro* -tietojen perusteella on olemassa pieni mahdollisuus, että PF-07321332 estää seuraavia: BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 ja OCT2. On olemassa mahdollisuus, että PF-07321332 estää seuraavia: MDR1, MATE1, OCT1 ja OATP1B1, kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mitään ei-kliinisiä turvallisuustutkimuksia ei ole suoritettu PF-07321332:lla yhdistelmänä ritonaviirin kanssa.

PF-07321332

Toistuvan PF-07321332-altistuksen toksisuutta ja genotoksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei havaittu PF-07321332:n aiheuttavan riskiä. Mitään haittavaikutuksia ei havaittu rotilla tehdyissä hedelmällisyyttä ja alkioiden ja sikiöiden kehittymistä koskevissa tutkimuksissa. Tiineillä kaneilla suoritettussa tutkimuksessa havaittiin sikiön painon alenemiseen liittyvä haittavaikutus mutta ei merkittävää emoon kohdistuvaa toksisuutta. Systeeminen altistuminen (AUC_{24}) kaneilla maksimiannoksella, ilman sikiön painoon kohdistuvaa haittavaikutusta, arvioitiin olevan noin 3 kertaa suurempi kuin altistuminen ihmisillä Paxlovid-valmisteen suositellulla terapeutisella annoksella.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu PF-07321332:lla.

Ritonaviiri

Toistuvien ritonaviiriannosten toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa eläimillä tunnistettiin vaikutuksia tärkeissä kohde-elimissä, kuten maksassa, verkkokalvossa, kilpirauhasessa ja munuaisissa. Maksamuutokset olivat hepatosellulaarisia, sappeen ja fagosyytteihin liittyviä, ja niihin liittyi suurentuneita maksaentsyymipitoisuuksia. Kaikissa jrsijöillä tehdyissä ritonaviiritutkimuksissa on havaittu verkkokalvon pigmenttisolutkerroksen hyperplasiaa ja verkkokalvon rappeumaa, mutta näitä ei ole havaittu koirilla. Hienorakenteeseen liittyvät havainnot viittaavat siihen, että nämä verkkokalvomutokset voivat johtua fosfolipidoosista. Kliinisissä tutkimuksissa ihmisillä ei kuitenkaan ole havaittu lääkevalmisteseen liittyviä silmämuutoksia. Kaikki kilpirauhasen muutokset korjautuivat ritonaviirin käytön lopettamisen jälkeen. Ihmisillä tehdyt kliiniset tutkimukset eivät ole osoittaneet kliinisesti merkittäviä muutoksia kilpirauhasen toimintakokeissa.

Munuaisten muutoksia olivat tubulusrappeuma, krooninen inflammaatio ja proteinuria, joita havaittiin rotilla ja joiden katsottiin liittyneen lajispesifiseen spontaaniin tautiin. Kliinisissä tutkimuksissa ei myöskään havaittu kliinisesti merkittäviä munuaisten poikkeavuuksia.

Genotoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt ritonaviirista johtuvaa riskiä. Ritonaviirilla tehdyt pitkäkestoiset karsinogeenisuustutkimukset hiirillä ja rotilla paljastivat näille lajeille spesifisen tuumorigeenisuuden, mutta sen ei katsota olevan oleellinen ihmisen kannalta.

Ritonaviiri ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen.

Rotilla havaittu kehitystoksisuus (alkion letaalisuus, alentunut sikiöpaino ja luutumisen viivästymiset ja sisäelinten muutokset, mukaan lukien viivästynyt kiven laskautuminen) ilmeni enimmäkseen emolle toksisella annoksella. Kehitystoksisuus kaneilla (alkion letaalisuus, pienentynyt poikueen koko ja alentuneet sikiöpainot) ilmenivät emolle toksisella annoksella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

PF-07321332 kalvopäällysteiset tabletit

Tablettiydin:

mikrokiteinen selluloosa
laktoosimonohydraatti
kroskarmelloosinatrium
kolloidinen piidioksidi
natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste:

hydroksiopropyylimetyyliselluloosa (E 464)
titaanidioksidi (E 171)
Polyetyleeniglykoli (E 1521)
punainen rautaoksidi (E 172)

Ritonaviiri kalvopäällysteiset tabletit

Tablettiydin:

kopovidoni
sorbitaanilauraatti
piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E 551)
kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi (E 464)
titaanidioksidi (E 171)
makrogoli (E 1521)
hydroksiopropyyliselluloosa (E 463)
talkki (E 553b)
piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E 551)
polysorbaatti 80 (E 433)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

1 vuosi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

OPA/Al/PVC folioläpipainopakkaukset. 30 tablettia.

Paxlovid on pakattu 30 tabletin pakkauksiin, jotka sisältävät viisi läpipainopakkausta, jokaisessa yhden päivän annos.

Kukin päivittäinen läpipainopakkaus sisältää neljä PF-07321332-tablettia ja kaksi ritonaviiritablettia aamu- ja ilta-annosta varten.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1625/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. tammikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.1.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksa

Pfizer Italia S.r.L.
Localita Marino del Tronto
63100 Ascoli, Piceno
Italia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Valvontastrategian kuvauksen parantamiseksi ja epäpuhtausprofiilin johdonmukaisuuden varmistamiseksi, lisätiedot tulisi sisällyttää kaupalliseen jakeluun tarkoitettun, aktiivisen tehoaineen PF-07321332 ehdotettuun tuotantoprosessiin.	30.6.2022
Jotta voidaan varmistaa epäpuhtauksien laaja kontrolli tuotteen elämänkaaren jokaisessa vaiheessa, aktiivisen lääkeaineen PF-07321332 kontrollistrategia epäpuhtauksien suhteen (sisältäen aktiivisen lääkeaineen kiraaliset epäpuhtaudet) täytyy varmentaa täydellisesti.	30.6.2022
Jotta voidaan varmistaa epäpuhtauksien täydellinen kontrolli tuotteen elämänkaaren jokaisessa vaiheessa, HPLC-menetelmälle on määritettävä täydellinen validointidata. Validointidata on määritettävä epäpuhtauksien testaamiselle ja jäännösliuotin-menetelmälle, jota on käytetty aktiivisen lääkeaineen PF-07321332 kontrollina tutkimuksessa.	30.6.2022
Kontrollistrategian parantaminen kalvopäällysteisille ritonaviiri-tableteille: määritellyt raja-arvot kalvopäällysteisten ritonaviiritablettien dissoluutiolle tulee tarkentaa bio-eristä saatavien tulosten mukaan (esimerkiksi NMT 75% (Q) 45 minuutissa)	30.6.2022

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
PF-07321332 + ritonaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg PF-07321332:ta
Yksi valkoinen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia (20 PF-07321332-tablettia + 10 ritonaviiritablettia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Skannaa QR-koodi valmistetietojen saamiseksi kansallisella kielellä.
URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1625/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

paxlovid

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PAXLOVID
PF-07321332 150 mg tabletti
ritonaviiri 100 mg tabletti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Paxlovid 150 mg + 100 mg kalvopäällysteiset tabletit PF-07321332 + ritonaviiri

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Paxlovid on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Paxlovid-valmistetta
3. Miten Paxlovid-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Paxlovid-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Paxlovid on ja mihin sitä käytetään

Paxlovid sisältää vaikuttavina aineina PF-07321332:ta ja ritonaviiria kahtena eri tablettina. Paxlovid on viruslääke, joka käytetään aikuisille, jotka eivät tarvitse lisähoitoa ja joilla on suurentunut riski vaikeasta COVID-19-tautiin.

COVID-19-taudin aiheuttaa koronavirukseksi kutsuttu virus. Paxlovid pysäyttää viruksen lisääntymisen soluissa ja näin pysäyttää viruksen lisääntymisen kehossa. Tämä voi auttaa kehoasi voittamaan virusinfektion ja voi ehkäistä sinulla vaikean taudin.

Jos oireesi pahenevat tai tauti ei muutu parempaan suuntaan 5 päivän jälkeen, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Paxlovid-valmistetta

Älä ota Paxlovid-valmistetta

- jos olet allerginen PF-07321332:lle, ritonaviirille tai Paxlovid-valmisteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos otat mitään seuraavista lääkkeistä. Paxlovid-valmisteen ottaminen näiden lääkkeiden kanssa voi aiheuttaa vakavia tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia tai vaikuttaa siihen, miten Paxlovid toimii:
 - alfutsosiini (käytetään laajentuneen eturauhasen aiheuttamien oireiden hoitoon)
 - petidiini, piroksikaami, propoksifeeni (käytetään kivun lievitykseen)
 - ranolatsiini (käytetään hoitamaan kroonista rintakehän kipua [angina pectoris])
 - neratinibi, venetoklaksi (käytetään syövän hoitoon)
 - amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini (käytetään sydänsairauksien hoitoon ja epäsäännöllisen sykkeen korjaamiseen)

- fusidiinihappo, rifampisiini (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon)
- karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini (käytetään kouristuskohtausten ehkäisyyn ja hallintaan)
- kolkisiini (käytetään kihdin hoitoon)
- astemitsoli, terfenadiini (käytetään allergioiden hoitoon)
- lurasidoni (käytetään skitsofrenian hoitoon)
- pimotsidi, klotsapiini, ketiapiini (käytetään skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön, vaikean masennuksen ja epänormaalien ajatusten tai tuntemusten hoitoon)
- dihydroergotamiini ja ergotamiini (käytetään migreenipäänsärkyjen hoitoon)
- ergonoviini ja metyyliergometriini (käytetään pysäyttämään liiallinen verenvuoto, joka voi seurata synnytystä tai aborttia)
- sisapridi (käytetään lievittämään tiettyjä mahavaivoja)
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) (masennuksen ja ahdistuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
- lovastatiini, simvastatiini, lomitapidi (käytetään alentamaan veren kolesterolia)
- avanafiili, vardenafiili (käytetään hoitamaan erektiohäiriötä [tunnetaan myös nimellä impotenssi])
- sildenafili keuhkoverenpainetaudin (keuhkovaltimon korkean verenpaineen) hoitoon
- kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, triatsolaami, midatsolaami suun kautta otettuna (käytetään lievittämään ahdistuneisuutta ja/tai univaikeuksia)

Varoitukset ja varotoimet

Maksasairaus

Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut maksasairaus. Ritonaviiria saavilla potilailla on ilmennyt epänormaaleja maksaentsyymiarvoja, hepatiittia ja keltaisuutta.

Munuaissairaus

Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut munuaissairaus.

HIV-1-infektion resistenssin kehittymisen riski

Jos sinulla on diagnosoimaton tai kontrolloimaton HIV-1-infektio, Paxlovid-valmisteen käyttö saattaa johtaa siihen, että jotkut HIV-lääkkeet eivät jatkossa toimi yhtä hyvin.

Lapset ja nuoret

Älä anna Paxlovid-valmistetta lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska Paxlovid-valmistetta ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Paxlovid

On olemassa muita lääkevalmisteita, jotka eivät ehkä sovi käytettäväksi Paxlovid-valmisteen kanssa. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

- syöpälääkkeet, kuten afatinibi, abemasiklibi, apalutamidi, seritinibi, dasatinibi, enkorafenibi, fostamatinibi, ibrutinibi, nilotinibi, vinblastiini ja vinkristiini
- verenhennuslääkkeet (antikoagulantit), kuten varfariini, rivaroksabaani, vorapaksaari
- kouristusten hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten divalproeksi, lamotrigiini
- tupakoinnin lopettamiseen käytettävät lääkkeet, kuten bupropioni
- allergioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten feksofenadiini ja loratadiini
- sieninfektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (sienilääkkeet), kuten itrakonatsoli ja vorikonatsoli
- Cushingin oireyhtymän hoitoon käytettävät lääkkeet – kun keho tuottaa liikaa kortisolia - kuten ketokonatsolitabletit
- HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten efavirensi, maraviroki, raltegraviiri ja tsidovudiini

- infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. antibiootit ja mykobakteerilääkkeet), kuten atovakoni, fusidiinihappo, klaritromysiini, erytromysiini, bedakiliini, rifabutiini, delamanidi ja sulfametoksatsoli/trimetopriimi
- psyykkisten sairauksien tai mielialahäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten haloperidoli, risperidoni ja tiordatsiini
- keuhkoihin verta tuovien verisuonten korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten bosentaani ja riosiguaatti
- korkean verenpaineen (hypertension) hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten amlodipiini, diltiatseemi ja nifedipiini
- sydänsairauksien hoitoon ja epäsäännöllisen sykkeen korjaamiseen käytettävät lääkkeet, kuten digoksiini
- C-hepatiittivirusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten glekapreviiri/pibrentasviiri
- veren kolesteroliarvojen alentamiseen käytettävät lääkkeet, kuten atorvastatiini, fluvastatiini, pravastatiini ja rosuvastatiini
- immuunijärjestelmän hillitsemiseen käytettävät lääkkeet, kuten siklosporiini, takrolimuusi ja everolimuusi
- vaikean kivun hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten morfiini, fentanyl, metadoni, buprenorfiini, norbuprenorfiini ja muut morfiinin kaltaiset lääkkeet
- rauhoittavina lääkkeinä tai unilääkkeinä käytetyt lääkkeet, kuten alpratsolaami, buspironi ja tsolpideemi
- steroidit, mukaan lukien tulehduksen hoitoon käytetyt kortikosteroidit, kuten beetametasoni, budesonidi, siklesonidi, deksametasoni, flutikasoni, prednisoloni, metyyliiprednisoloni, mometasoni, prednisoni ja triamsinoloni
- astman ja muiden keuhkoihin liittyvien ongelmien hoitoon, kuten keuhkohtaumataudin [COPD] hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten salmeteroli ja teofylliini
- masennuksen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten amitriptyliini, fluoksetiini, imipramiini, nortriptyliini, paroksetiini, sertraliini ja desipramiini
- erektiohäiriöiden (tunnetaan myös nimellä impotenssi) hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten sildenafili ja tadalafili
- kilpirauhashormonikorvaushoitona käytettävät lääkkeet, kuten levotyroksiini
- mitkä tahansa seuraavista erityisistä lääkkeistä:
 - etinyyliestradiolia sisältävä ehkäisytabletti tai ehkäisykannu raskauden ehkäisyyn
 - pistoksena annettava midatsolaami (käytetään sedaatioon [hereillä oleva mutta hyvin rauhallinen mielentila tai uneliaisuus lääketieteellisen testin tai toimenpiteen aikana] tai anestesiaan)

Monilla lääkkeillä on yhteisvaikutuksia Paxlovid-valmisteen kanssa. **Pidä lääkkeistäsi luetteloa, jonka voit näyttää lääkärille ja apteekkihenkilökunnalle.** Älä aloita uuden lääkkeen ottamista kysymättä ensin lääkäriltä. Lääkäri voi kertoa sinulle, onko Paxlovid-valmisteen ottaminen turvallista muiden lääkkeiden kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei ole tarpeeksi tietoja, jotta voitaisiin varmistua siitä, että Paxlovid-valmisteen käyttö raskauden aikana on turvallista. Jos olet raskaana, Paxlovid-valmisteen käyttöä ei suositella, paitsi jos kliininen tilasi tätä edellyttää. Suositellaan, että pidättäydyt seksuaalisesta aktiivisuudesta tai käytät ehkäisyä Paxlovid-valmisteen käytön aikana ja varotoimenpiteenä 7 päivän ajan Paxlovid-hoidon päättymisen jälkeen. Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita on neuvottava käyttämään kondomia tai muuta ei-hormonaalista ehkäisyä, sillä Paxlovid voi heikentää niiden vaikutusta. Lääkärisi neuvoo sinua tämän tarvittavan ehkäisytoimenpiteiden muuttamisen keston.

Ei ole olemassa tietoja Paxlovid-valmisteen käytöstä imetyksen aikana. Sinun ei pidä imettää vauvaasi Paxlovid-valmisteen käytön aikana ja varotoimenpiteenä 7 päivän ajan Paxlovid-hoidon päättymisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Paxlovid-valmisteella ei odoteta olevan vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

Paxlovid sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Paxlovid sisältää natriumia

PF-07321332- ja ritonaviiritabletit sisältävät kukin alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

3. Miten Paxlovid-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Paxlovid koostuu kahdesta lääkkeestä: PF-07321332 ja ritonaviiri. Suositeltu annos on 2 PF-07321332-tablettia (vaaleanpunainen tabletti) ja 1 ritonaviiritabletti (valkoinen tabletti) suun kautta kahdesti päivässä (aamulla ja illalla).

Hoitokuuri kestää 5 päivää. Kunkin annoksen kohdalla ota kaikki 3 tablettia yhdessä samaan aikaan.

Jos sinulla on munuaissairaus, keskustele terveydenhuollon ammattilaisen kanssa sopivasta Paxlovid-annoksesta.

Niele tabletit kokonaisina. Älä pureskele, riko tai murskaa tabletteja. Paxlovid voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jos otat enemmän Paxlovid-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liikaa Paxlovid-valmistetta, soita terveydenhuollon ammattilaiselle tai mene välittömästi sille sairaalan päivystyspoliklinikalle, joka on sinua lähimpänä.

Jos unohdat ottaa Paxlovid-valmistetta

Jos unohdat ottaa Paxlovid-annoksen 8 tunnin kuluessa siitä, kun se yleensä otetaan, ota se heti kun muistat. Jos unohdat annoksen yli 8 tunnilla, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan.

Älä ota kahta Paxlovid-annosta samanaikaisesti.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Paxlovid-valmisteen oton

Vaikka tuntisit olosi paremmaksi, älä lopeta Paxlovid-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä

- Muuttunut makuasti
- Ripuli
- Oksentelu

- Päänsärky

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan (ks. yhteystiedot alla). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

5. Paxlovid-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa tai läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25°C.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Paxlovid sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat PF-07321332 ja ritonaviiri.
 - Yksi vaaleanpunainen kalvopäällysteinen PF-07321332-tabletti sisältää 150 mg PF-07321332:ta.
 - Yksi valkoinen kalvopäällysteinen ritonaviiritabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.
- Muut PF-07321332-tabletin aineosat ovat mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2, ”Paxlovid sisältää laktoosia”), kroskarmelloosinatrium, kolloidinen piidioksidi ja natriumstearyylifumaraatti (ks. kohta 2, ”Paxlovid sisältää natriumia”). Kalvopäällyste sisältää hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, titaanidioksidia, polyetyleeniglykoolia ja punaista rautaoksidia.
- Muut ritonaviiritabletin ainesosat ovat kopovidoni, sorbitaanilauraatti, kolloidinen vedetön silika, vedetön kalsiumvetyfosfaatti, natriumstearyylifumaraatti. Kalvopäällyste sisältää hypromelloosia, titaanidioksidia, makrogolia, hydroksipropyyliselluloosaa, talkkia, kolloidista vedetöntä silikaa ja polysorbaatti 80:tä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Paxlovid on pakattu 30 tabletin pakkauksiin, jotka sisältävät viisi läpipainopakkausta, jokaisessa yhden päivän annos.

Kukin päivittäinen läpipainopakkaus sisältää 4 PF-07321332-tablettia (kukin 150 mg) ja 2 ritonaviiritablettia (kukin 100 mg) ja osoittaa, mitkä tabletit on otettava aamulla ja illalla (auringon ja kuun symbolit).

PF-07321332 150 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikionmuotoisia ja niihin on painettu ”PFE” toiselle puolelle ja ”3CL” toiselle puolelle.

Ritonaviiri 100 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, kapselin muotoisia ja niihin on painettu ”H” toiselle puolelle ja ”R9” toiselle puolelle.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksa

Pfizer Italia S.r.L.
Localita Marino del Tronto
63100 Ascoli, Piceno
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel:+34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi 01/2022.

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Skannaa koodi mobiililaitteella, jolloin saat nähtäväksesi pakkausselosteen eri kielillä.



URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

LIITE IV
EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISESTÄ

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).