

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena rožnata filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg PF-07321332*.

Ena bela filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg ritonavirja.

* PF-07321332 ustreza spojini s kemijskim imenom:

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-((3S)-2-oksopirolidin-3-il)etil)-3-((2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-6,6-dimetil-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamid.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena rožnata 150 mg filmsko obložena tableta PF-07321332 vsebuje 176 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

PF-07321332

filmsko obložena tableta (tableta)

Rožnata, ovalna, dolžine približno 17,6 mm in širine približno 8,6 mm, z vtisnjeno oznako "PFE" na eni strani in "3CL" na drugi strani.

Ritonavir

filmsko obložena tableta (tableta)

Bela do belkasta tableta v obliki kapsule, dolžine približno 17,1 mm in širine približno 9,1 mm, z vtisnjeno oznako "H" na eni strani in "R9" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Paxlovid je indicirano za zdravljenje koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19) pri odraslih, ki ne potrebujejo dodatnega kisika in pri katerih obstaja povečano tveganje za napredovanje bolezni COVID-19 v hudo obliko (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 300 mg PF-07321332 (dve 150 mg tableti) s 100 mg ritonavirja (ena 100 mg tableta), ki jih je treba jemati skupaj peroralno vsakih 12 ur v obdobju 5 dni. Zdravilo Paxlovid je treba uporabiti čim prej po diagnosticiranju bolezni COVID-19 in v 5 dneh po pojavu simptomov.

Priporočljivo je, da bolnik zaključi celoten 5-dnevni cikel zdravljenja, tudi če potrebuje hospitalizacijo zaradi hude ali kritične oblike bolezni COVID-19 po začetku zdravljenja z zdravilom Paxlovid.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Paxlovid v do 8 urah od običajnega časa jemanja, ga mora vzeti takoj, ko je mogoče, in nadaljevati z običajnim urnikom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek za več kot 8 ur, izpuščenega odmerka ne sme vzeti, ampak mora vzeti naslednji odmerek ob redno načrtovanem času. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil pozabljeni odmerek.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min) je treba odmerek zdravila Paxlovid zmanjšati na 150 mg/100 mg PF-07321332/ritonavirja vsakih 12 ur v obdobju 5 dni v izogib prekomerni izpostavljenosti (te prilagoditve odmerka niso klinično preskušali). Zdravila Paxlovid se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic [eGFR < 30 ml/min, vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo na hemodializi] (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Posebna pozornost pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic

Pretisni omot z dnevnim odmerkom vsebuje dva ločena razdelka, ki vsak vsebuje po dve tableti PF-07321332 in eno tableto ritonavirja, kar ustreza standardnemu odmerku, ki ga je treba vzeti vsak dan.

Bolnike z zmerno okvaro ledvic je zato treba opozoriti, da morajo vzeti samo eno tableto PF-07321332 skupaj z eno tableto ritonavirja vsakih 12 ur.

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago (razred A po klasifikaciji Child-Pugh) ali zmerno (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) okvaro jeter ni potrebno. Zdravilo Paxlovid se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Sočasno zdravljenje s shemo, ki vsebuje ritonavir ali kobicistat

Prilagajanje odmerka zdravila Paxlovid ni potrebno. Bolniki z diagnozo okužbe z virusom humane imunskve pomanjkljivosti (HIV) ali virusom hepatitisa C (HCV), ki prejemajo shemo, ki vsebuje ritonavir ali kobicistat, morajo nadaljevati zdravljenje, kot je indicirano.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Paxlovid pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

za peroralno uporabo

PF-07321332 je treba jemati sočasno z ritonavirjem. Nepravilno sočasno jemanje PF-07321332 z ritonavirjem bo povzročilo nezadostne ravni te učinkovine v plazmi za doseganje želenega terapevtskega učinka.

Zdravilo Paxlovid se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Tablete je treba zaužiti cele in se jih ne sme žvečiti, lomiti ali drobiti, saj podatkov trenutno ni na voljo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in katerih zvišane koncentracije so povezane z resnimi in/ali življenjsko ogrožajočimi reakcijami.

Zdravila, ki so močni induktorji CYP3A, kjer bi bile pomembno znižane koncentracije PF-07321332/ritonavirja v plazmi lahko povezane z morebitno izgubo virološkega odziva in možno odpornostjo.

Zdravljenja z zdravilom Paxlovid ne smemo začeti takoj po prekinitvi zdravljenja s katerimkoli od naslednjih zdravil zaradi zapoznelega prenehanja delovanja nedavno ukinjenega induktorja CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Spodaj navedena zdravila služijo samo kot smernice in ne pomenijo celovitega seznama vseh možnih zdravil, ki so kontraindicirana z zdravilom Paxlovid.

- Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1: alfuzosin
- Analgetiki: petidin, piroksikam, propoksifen
- Antianginozna zdravila: ranolazin
- Zdravila proti raku: neratinib, venetoklaks
- Antiaritmiki: amjodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin
- Antibiotiki: fusidna kislina, rifampicin
- Antikonvulzivi: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- Zdravila proti putiki: kolhicin
- Antihistaminiki: astemizol, terfenadin
- Antipsihotiki/nevroleptiki: lurasidon, pimoizid, klozapin, kvetiapin
- Derivati alkaloidov ergot: dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin
- Zdravila, ki vplivajo na motiliteto prebavil: cisaprid
- Zdravila rastlinskega izvora: šentjanževka (*Hypericum perforatum*)
- Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov:
 - Zaviralci reduktaze HMG-CoA: lovastatin, simvastatin
 - Zaviralci mikrosomske prenašalne beljakovine za trigliceride (MTTP – microsomal triglyceride transfer protein): lomitapid
- Zaviralci PDE5: avanafil, sildenafil, vardenafil
- Sedativi/hipnotiki: klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, peroralni midazolam in triazolam

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za resne neželene učinke zaradi medsebojnega delovanja z drugimi zdravili

Uvedba zdravila Paxlovid, zaviralca CYP3A, pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki se presnavljajo preko CYP3A, ali uvedba zdravil, ki se presnavljajo preko CYP3A, lahko pri bolnikih, ki že prejemajo zdravilo Paxlovid, zviša koncentracije zdravil, ki se presnavljajo preko CYP3A, v plazmi.

Uvedba zdravil, ki zavirajo ali inducirajo CYP3A, lahko zviša oziroma zniža koncentracije zdravila Paxlovid.

Te interakcije lahko privedejo do:

- klinično pomembnih neželenih učinkov, ki potencialno lahko privedejo do hudih, življenjsko ogrožajočih ali smrtnih dogodkov zaradi večje izpostavljenosti sočasno dajanim zdravilom;
- klinično pomembnih neželenih učinkov zaradi večje izpostavljenosti zdravilu Paxlovid;
- izgube terapevtskega učinka zdravila Paxlovid in možnega razvoja odpornosti virusa.

Glejte Preglednico 1 za zdravila, ki so kontraindicirana za sočasno uporabo s PF-07321332/ritonavirjem, in za potencialno pomembne interakcije z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5). Pred zdravljenjem z zdravilom Paxlovid in med zdravljenjem z njim je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravili; med zdravljenjem z zdravilom Paxlovid je treba preverjati sočasna zdravila in bolnika spremljati glede neželenih učinkov, povezanih s sočasno dajanimi zdravili.

Huda okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo) ni na voljo kliničnih podatkov. Na podlagi farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) lahko uporaba zdravila Paxlovid pri bolnikih s hudo ledvično okvaro povzroči prekomerno izpostavljenost s potencialno toksičnostjo. V fazi, dokler se čaka na namensko raziskavo, ni bilo mogoče podati nobenega priporočila glede prilagoditve odmerka. Zato se zdravila Paxlovid ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min, vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo na hemodializi).

Huda okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni na voljo farmakokinetičnih in kliničnih podatkov. Zato se zdravila Paxlovid ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir, je prišlo do zvečanja vrednosti jetrnih transaminaz, kliničnega hepatitisa in zlatenice. Zato je pri dajanju zdravila Paxlovid bolnikom z obstoječimi boleznimi jeter, nenormalnostmi jetrnih encimov ali hepatitisom potrebna previdnost.

Tveganje za pojav odpornosti HIV-1

Ker PF-07321332 dajemo hkrati z ritonavirjem, lahko pri posameznikih z nenadzorovano ali nedidiagnosticirano okužbo z virusom HIV-1 obstaja tveganje za razvoj odpornosti virusa HIV-1 proti zaviralcem proteaze HIV.

Pomožne snovi

Tablete PF-07321332 vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Tableti PF-07321332 in ritonavirja vsebujeta vsaka po manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) je zaviralec CYP3A in lahko zviša plazemske koncentracije zdravil, ki se v glavnem presnavljajo preko CYP3A. Kaže, da so zdravila, ki se obširno presnavljajo preko CYP3A in v veliki meri s presnovo prvega prehoda, ob sočasnem dajanju s PF-07321332/ritonavirjem najdovzetenjša za velika povečanja izpostavljenosti. Zato je sočasno dajanje PF-07321332/ritonavirja z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in katerih zvišane koncentracije v plazmi so povezane z resnimi in/ali življenjsko ogrožajočimi neželenimi učinki, kontraindicirano (glejte preglednico 1).

Ritonavir ima veliko afiniteto za več izooblik citokroma P450 (CYP) in lahko zavira oksidacijo v naslednjem vrstnem redu: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir ima tudi veliko afiniteto za P-glikoprotein (P-gp) in lahko zavira ta prenašalec. Ritonavir lahko inducira glukuronidacijo in oksidacijo preko CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19, s čimer poveča biotransformacijo nekaterih zdravil, ki se presnavljajo po teh poteh, in lahko povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša oziroma skrajša njihov terapevtski učinek.

Sočasno dajanje drugih substratov CYP3A4, ki bi lahko privedlo do potencialno pomembnega medsebojnega delovanja (glejte preglednico 1), pride v poštev samo, če koristi odtehtajo tveganja.

PF-07321332 in ritonavir sta substrata CYP3A, zato zdravila, ki inducirajo CYP3A, lahko znižajo koncentracije PF-07321332 in ritonavirja v plazmi ter zmanjšajo terapevtski učinek zdravila Paxlovid.

Kot konzervativni ukrep je treba za zdravilo Paxlovid upoštevati medsebojna delovanja zdravil, ki se nanašajo na ritonavir, uporabljan pri kronični okužbi s HIV (600 mg dvakrat na dan, če se je prvotno uporabljal kot protiretrovirusno zdravilo in 100 mg dvakrat na dan, kot se trenutno uporablja kot farmakokinetični ojačevalec s protiretrovirusnimi zdravili). Prihodnje raziskave bodo lahko omogočile prilagoditev priporočil v zvezi z medsebojnimi delovanji med zdravili pri 5-dnevnemu trajanju zdravljenja z zdravilom Paxlovid.

Zdravila, naštetá v preglednici 1, služijo samo kot smernice in ne pomenijo celovitega seznama vseh možnih zdravil, ki so kontraindicirana ali bi lahko medsebojno delovala s PF-07321332/ritonavirjem.

Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C _{max})	Klinične opombe
Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa ₁	↑ alfuzosin	Zvišane koncentracije alfuzosina v plazmi lahko privedejo do hude hipotenzije, zato je kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).
Derivati amfetamina	↑ amfetamin	Ritonavir, ki ga odmerjamo kot protiretrovirusno zdravilo, verjetno zavira CYP2D6, zato je pričakovati zvišanje koncentracij amfetamina in njegovih derivatov. Pri sočasnem dajanju teh zdravil in zdravila Paxlovid je priporočljivo skrbno spremljanje neželenih učinkov.
Analgetiki	↑ buprenorfin (57 %, 77 %), ↑ norbuprenorfin (33 %, 108 %)	Povečanje koncentracij buprenorfina in njegovega aktivnega presnovka v plazmi ni privedlo do klinično pomembnih farmakodinamičnih sprememb v populaciji bolnikov z opioidno toleranco. Pri hkratnem odmerjanju zato prilagajanje odmerka buprenorfina morda ne bo potrebno.
	↑ petidin, ↑ piroksikam, ↑ propoksifen	Zvišane koncentracije norpetidina, piroksikama in propoksifena v plazmi lahko povzročijo resno depresijo dihanja ali hematološke nepravilnosti, zato so ta zdravila kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
	↑ fentanil	Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, zavira CYP3A4, zato je pričakovati zvišanje koncentracij fentanila v plazmi. Kadar dajemo fentanil sočasno z ritonavirjem, je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov (vključno z depresijo dihanja).
	↓ metadon (36 %, 38 %)	Pri sočasnem dajanju z ritonavirjem, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, bo zaradi indukcije glukuronidacije morda potreben večji odmerek metadona. O prilagajanju odmerka je treba razmisliti na podlagi bolnikovega kliničnega odziva na zdravljenje z metadonom.
	↓ morfin	Ravni morfina se lahko znižajo zaradi indukcije glukuronidacije s sočasno uporabljenim

Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C _{max})	Klinične opombe
		ritonavirjem, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec.
Antianginozna zdravila	↑ ranolazin	Ker ritonavir zavira CYP3A, je pričakovati zvišanje koncentracij ranolazina. Sočasno dajanje z ranolazinom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
Antiaritmiki	↑ amjodaron, ↑ bepridil, ↑ dronedaron, ↑ enkainid, ↑ flekainid, ↑ propafenon, ↑ kinidin ↑ digoksin	Sočasno dajanje ritonavirja verjetno povzroči zvišanje koncentracij amjodarona, bepridila, dronedarona, enkainida, flekainida, propafenona in kinidina v plazmi, zato je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Ta interakcija je lahko posledica spremenjenega, s P-gp posredovanega izločanja digoksina zaradi ritonavirja, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec.
Zdravila proti astmi	↓ teofilin (43 %, 32 %)	Pri sočasnem dajanju z ritonavirjem je zaradi indukcije CYP1A2 morda potreben večji odmerek teofilina.
Zdravila proti raku	↑ afatinib ↑ abemaciclib ↑ apalutamid	Koncentracije v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP-Breast Cancer Resistance Protein) in akutnega zaviranja P-gp z ritonavirjem. Obseg zvečanja vrednosti AUC in C _{max} je odvisen od časa dajanja ritonavirja. Pri dajanju afatiniba z zdravilom Paxlovid je potrebna previdnost (glejte SmPC za afatinib). Bolnike spremljajte glede neželenih učinkov zdravila, povezanih z afatinibom. Koncentracije v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja CYP3A4 z ritonavirjem. Sočasnemu dajanju abemacicliba in zdravila Paxlovid se je treba izogibati. Če presodimo, da je sočasno dajanje neizogibno, glejte SmPC za abemaciclib za priporočila o prilagajanju odmerka. Bolnike spremljajte glede neželenih učinkov zdravila, povezanih z abemaciclibom. Apalutamid je zmeren do močan induktor CYP3A4, kar lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti PF-07321332/ritonavirju in potencialne izgube virološkega odziva. Poleg tega se lahko koncentracije apalutamida v serumu ob sočasnem dajanju z ritonavirjem zvišajo, kar povzroči možnost resnih neželenih učinkov, vključno z epileptičnim napadom. Sočasna uporaba zdravila Paxlovid in apalutamida ni priporočljiva (glejte poglavje 4.3).

Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C _{max})	Klinične opombe
	<p>↑ ceritinib</p> <p>↑ dasatinib, ↑ nilotinib, ↑ vinkristin, ↑ vinblastin</p> <p>↑ enkorafenib</p> <p>↑ fostamatinib</p> <p>↑ ibrutinib</p> <p>↑ neratinib</p> <p>↑ venetoklaks</p>	<p>Koncentracije ceritiniba v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja CYP3A in P-gp z ritonavirjem. Pri dajanju ceritiniba z zdravilom Paxlovid je potrebna previdnost. Za priporočila o prilagajanju odmerka glejte SmPC za ceritinib. Bolnike spremljajte glede neželenih učinkov zdravila, povezanih s ceritinibom.</p> <p>Pri sočasnem dajanju z ritonavirjem se lahko koncentracije v serumu zvišajo, kar povzroči možnost povečane incidence neželenih učinkov.</p> <p>Koncentracije enkorafeniba v serumu se lahko pri sočasnem dajanju z ritonavirjem zvišajo, kar lahko poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem za resne neželene učinke, kot je podaljšanje intervala QT. Sočasnemu dajanju enkorafeniba in ritonavirja se je treba izogibati. Če presodimo, da korist odtehta tveganje in ritonavir moramo uporabiti, je treba bolnike skrbno spremljati glede varnosti.</p> <p>Sočasno dajanje fostamatiniba z ritonavirjem lahko poveča izpostavljenost presnovku fostamatiniba R406, kar povzroči z odmerkom povezane neželene učinke, kot so hepatotoksičnost, nevtropenija, hipertenzija ali diareja. Ob pojavu teh učinkov glejte SmPC za fostamatinib za priporočila o zmanjšanju odmerka.</p> <p>Koncentracije ibrutiniba v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja CYP3A z ritonavirjem, kar povzroči povečano tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem za sindrom tumorske lize. Sočasnemu dajanju ibrutiniba in ritonavirja se je treba izogibati. Če presodimo, da korist odtehta tveganje in ritonavir moramo uporabiti, zmanjšajte odmerek ibrutiniba na 140 mg in bolnika skrbno spremljajte glede toksičnosti.</p> <p>Koncentracije v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja CYP3A4 z ritonavirjem. Sočasna uporaba neratiniba in zdravila Paxlovid je kontraindicirana zaradi potencialnih resnih in/ali življenjsko ogrožajočih reakcij, vključno s hepatotoksičnostjo (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Koncentracije v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja CYP3A z ritonavirjem, kar povzroči povečano tveganje za sindrom tumorske lize ob uvedbi odmerka in v fazi povečevanja odmerka,</p>

Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C _{max})	Klinične opombe
		zato je kontraindiciran (glejte poglavje 4.3 in SmPC za venetoklaks). Pri bolnikih, ki so zaključili fazo povečevanja odmerka in so na stalnem dnevnem odmerku venetoklaksa, zmanjšajte odmerek venetoklaksa za vsaj 75 %, kadar ga uporabljate z močnimi zaviralci CYP3A (za navodila glede odmerjanja glejte SmPC za venetoklaks).
Antikoagulanti	<p>↑ rivaroksaban (153 %, 53 %)</p> <p>↑ vorapaksar</p> <p>varfarin, ↑↓ S-varfarin (9 %, 9 %), ↓↔ R-varfarin (33 %)</p>	<p>Zaviranje CYP3A in P-gp privede do zvišanja ravni rivaroksabana v plazmi in povečanja njegovih farmakodinamičnih učinkov, kar lahko privede do povečanega tveganja za krvavitev. Zato uporaba ritonavirja pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban, ni priporočljiva.</p> <p>Koncentracije v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja CYP3A z ritonavirjem. Sočasno dajanje vorapaksarja in zdravila Paxlovid ni priporočljivo (glejte SmPC za vorapaksar).</p> <p>Pri sočasnem dajanju z ritonavirjem indukcija CYP1A2 in CYP2C9 privede do znižanja ravni R-varfarina, opaženi učinek na farmakokinetiko S-varfarina pa je majhen. Znižanje ravni R-varfarina lahko privede do zmanjšanega antikoagulacijskega delovanja, zato je pri sočasnem dajanju varfarina in ritonavirja priporočljivo spremljanje antikoagulacijskih parametrov.</p>
Antikonvulzivi	<p>karbamazepin, fenobarbital, fenitoin</p> <p>↓ divalproeks, lamotrigin, fenitoin</p>	<p>Karbamazepin, fenobarbital in fenitoin so močni induktorji CYP3A4, kar lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti PF-07321332/ritonavirju in potencialne izgube virološkega odziva. Sočasna uporaba karbamazepina, fenobarbitala in fenitoina z zdravilom Paxlovid je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, inducira oksidacijo preko CYP2C9 in glukuronidacijo, zato je pričakovati znižanje koncentracij antikonvulzivov v plazmi. Pri sočasnem dajanju teh zdravil in ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje ravni v serumu in terapevtskih učinkov. Fenitoin lahko zniža ravni ritonavirja v serumu.</p>
Antidepresivi	<p>↑ amitriptilin, fluoksetin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin</p>	<p>Ritonavir, ki ga odmerjamo kot protiretrovirusno zdravilo, verjetno zavira CYP2D6, zato je pričakovati zvišanje koncentracij imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoksetina, paroksetina ali sertralina. Pri sočasnem dajanju teh zdravil in protiretrovirusnih odmerkov ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje</p>

Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C _{max})	Klinične opombe
	↑ dezipramin (145 %, 22 %)	terapevtskih in neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4). Vrednosti AUC in C _{max} 2-hidroksi presnovka sta se zmanjšali za 15 % oziroma 67 %. Pri sočasnem dajanju z ritonavirjem je priporočljivo zmanjšanje odmerka dezipramina.
Zdravila proti putiki	↑ kolhicin	Pri sočasnem dajanju z ritonavirjem je pričakovati zvišanje koncentracij kolhicina. Pri bolnikih, ki so se zdravili s kolhicinom in ritonavirjem, so poročali o življenjsko ogrožajočih in smrtnih interakcijah med zdravili (zaviranje CYP3A4 in P-gp). Sočasna uporaba kolhicina in zdravila Paxlovid je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Antihistaminiki	↑ astemizol ↑ terfenadin ↑ feksofenadin ↑ loratadin	Zvišane koncentracije astemizola in terfenadina v plazmi. S tem se poveča tveganje za resne aritmije zaradi teh zdravil, zato je sočasna uporaba z zdravilom Paxlovid kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, lahko spremeni s P-gp posredovano izločanje feksofenadina, kar povzroči zvišanje koncentracij feksofenadina. Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, zavira CYP3A, zato je pričakovati zvišanje koncentracij loratadina v plazmi. Pri sočasnem dajanju loratadina in ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Zdravila za zdravljenje in preprečevanje infekcij	↑ rifabutin (4-krat, 2,5-krat), ↑ presnovek 25- <i>O</i> -dezacetil-rifabutin (38-krat, 16-krat) ↓ vorikonazol (39 %, 24 %) ↑ ketokonazol (3,4-krat, 55 %) ↑ itraconazol ^a , ↑ eritromicin	Zaradi velikega zvečanja vrednosti AUC rifabutina je lahko pri sočasnem dajanju z ritonavirjem kot farmakokinetičnim ojačevalcem indicirano zmanjšanje odmerka rifabutina na 150 mg 3-krat na teden. Sočasnemu dajanju vorikonazola in ritonavirja, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, se je treba izogibati, razen če ocena koristi in tveganj pri bolniku upravičuje uporabo vorikonazola. Ritonavir zavira s CYP3A posredovano presnovo ketokonazola. Zaradi povečane incidence neželenih učinkov na prebavila in jetra je treba pri sočasnem dajanju z ritonavirjem razmisliti o zmanjšanju odmerka ketokonazola. Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, zavira CYP3A4, zato je pričakovati zvišanje koncentracij itraconazola in

Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C _{max})	Klinične opombe
	<p>↓ atovakon</p> <p>↑ bedakilin</p> <p>delamanid</p> <p>↑ klaritromicin (77 %, 31 %), ↓ presnovek 14-OH klaritromicin (100 %, 99 %)</p> <p>sulfametoksazol/trimetoprim</p>	<p>eritromicina v plazmi. Pri sočasnem dajanju eritromicina ali itrakonazola in ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.</p> <p>Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec, inducira glukuronidacijo, zato je pričakovati znižanje koncentracij atovakona v plazmi. Pri sočasnem dajanju atovakona in ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje ravni v serumu ali terapevtskih učinkov.</p> <p>Študij medsebojnega delovanja samo z ritonavirjem ni na voljo. Zaradi tveganja za neželene učinke, povezane z bedakilinom, se je treba sočasnemu dajanju izogibati. Če koristi odtehtajo tveganja, moramo sočasno dajanje bedakilina in ritonavirja opraviti previdno. Priporočljivo je pogostejše spremljanje z elektrokardiogramom in spremljanje transaminaz (glejte SmPC za bedakilin).</p> <p>Študij medsebojnega delovanja samo z ritonavirjem ni na voljo. V študiji medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih prostovoljcih z delamanidom 100 mg dvakrat na dan in lopinavirjem/ritonavirjem 400/100 mg dvakrat na dan v obdobju 14 dni se je izpostavljenost presnovku delamanida DM-6705 zvečala za 30 %. Če presodimo, da je sočasno dajanje delamanida z ritonavirjem nujno potrebno, je zaradi tveganja za podaljšanje intervala QTc, ki je povezano z DM-6705, priporočljivo zelo pogosto spremljanje z EKG skozi celotno obdobje zdravljenja z delamanidom (glejte poglavje 4.4 in SmPC za delamanid).</p> <p>Zaradi velikega terapevtskega okna klaritromicina zmanjšanje odmerka pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ne bi smelo biti potrebno. Klaritromicina v odmerkih, večjih od 1 g na dan, ne smemo dajati sočasno z ritonavirjem, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec. Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka klaritromicina: pri bolnikih z očistkom kreatinina od 30 do 60 ml/min je treba odmerek zmanjšati za 50 %, pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 30 ml/min pa za 75 %.</p> <p>Spreminjanje odmerka sulfametoksazola/trimetoprima med sočasnim</p>

Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C _{max})	Klinične opombe
	<p>↑ fusidna kislina</p> <p>rifampicin</p>	<p>zdravljenjem z ritonavirjem ne bi smelo biti potrebno.</p> <p>Sočasno dajanje ritonavirja verjetno povzroči zvišanje koncentracij fusidne kisline in ritonavirja v plazmi ter je zato kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Rifampicin je močan induktor CYP3A4, kar lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti PF-07321332/ritonavirju in potencialne izgube virološkega odziva. Sočasna uporaba rifampicina in zdravila Paxlovid je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
Zdravila proti HIV	<p>↑ efavirenz (21 %)</p> <p>↑ maravirok (161 %, 28 %)</p> <p>↓ raltegravir (16 %, 1 %)</p> <p>↓ zidovudin (25 %, ND)</p>	<p>Pri sočasnem dajanju efavirenza in ritonavirja so opazili večjo pogostnost neželenih učinkov (npr. omotice, navzee, parestezije) in laboratorijskih nepravilnosti (zvečanji vrednosti jetrnih encimov).</p> <p>Ritonavir zviša ravni maraviroka v serumu, kar je posledica zaviranja CYP3A. Maravirok lahko dajemo z ritonavirjem, da povečamo izpostavljenost maraviroku. Za več informacij glejte SmPC za maravirok.</p> <p>Sočasno dajanje ritonavirja in raltegravirja povzroči manjše znižanje ravni raltegravirja.</p> <p>Ritonavir lahko inducira glukuronidacijo zidovudina, kar povzroči nekolikšno znižanje ravni zidovudina. Spreminjanje odmerka ne bi smelo biti potrebno.</p>
Zdravila proti HCV	↑ glekaprevir/pibrentasvir	Koncentracije v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja P-gp, BCRP in OATP1B z ritonavirjem. Sočasno dajanje glekaprevirja/pibrentasvirja in zdravila Paxlovid ni priporočljivo zaradi povečanega tveganja za zvečanja vrednosti ALT, kar je povezano s povečano izpostavljenostjo glekaprevirju.
Antipsihotiki	<p>↑ klozapin,</p> <p>↑ pimoizid</p> <p>↑ haloperidol,</p> <p>↑ risperidon,</p> <p>↑ tioridazin</p>	<p>Sočasno dajanje ritonavirja verjetno povzroči zvišanje koncentracij klozapina ali pimozida v plazmi, zato je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Ritonavir verjetno zavira CYP2D6, zato je pričakovati zvišanje koncentracij haloperidola, risperidona in tioridazina. Pri sočasnem dajanju teh zdravil in protiretrovirusnih odmerkov ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.</p>

Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C _{max})	Klinične opombe
	↑ lurasidon ↑ kvetiapin	Ker ritonavir zavira CYP3A, je pričakovati zvišanje koncentracij lurasidona. Sočasno dajanje z lurasidonom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Ker ritonavir zavira CYP3A, je pričakovati zvišanje koncentracij kvetiapina. Sočasno dajanje zdravila Paxlovid in kvetiapina je kontraindicirano, saj lahko poveča s kvetiapienom povezano toksičnost (glejte poglavje 4.3).
Agonisti adrenergičnih receptorjev β ₂ (dolgodelujoči)	↑ salmeterol	Ritonavir zavira CYP3A4, zato je pričakovati izrazito zvišanje koncentracij salmeterola v plazmi. Sočasna uporaba zato ni priporočljiva.
Antagonisti kalcijevih kanalčkov	↑ amlodipin, ↑ diltiazem, ↑ nifedipin	Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec ali protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A4, zato je pričakovati zvišanje koncentracij antagonistov kalcijevih kanalčkov v plazmi. Pri sočasnem dajanju teh zdravil in ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Antagonisti endotelina	↑ bosentan ↑ riociguat	Sočasno dajanje bosentana in ritonavirja lahko zviša najvišje koncentracije bosentana v stanju dinamičnega ravnovesja (C _{max}) in vrednost AUC. Koncentracije v serumu se lahko zvišajo zaradi zaviranja CYP3A in P-gp z ritonavirjem. Sočasno dajanje riociguata in zdravila Paxlovid ni priporočljivo (glejte SmPC za riociguat).
Derivati alkaloidov ergot	↑ dihidroergotamin, ↑ ergonovin, ↑ ergotamin, ↑ metilergonovin	Sočasno dajanje ritonavirja verjetno povzroči zvišanje koncentracij derivatov alkaloidov ergot v plazmi, zato je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
Zdravila, ki vplivajo na motiliteto prebavil	↑ cisaprid	Zvišane koncentracije cisaprida v plazmi. S tem se poveča tveganje za resne aritmije zaradi tega zdravila, zato je sočasna uporaba z zdravilom Paxlovid kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Zdravila rastlinskega izvora	šentjanževka	Zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (<i>Hypericum perforatum</i>), zaradi tveganja za znižanje koncentracij PF-07321332 in ritonavirja v plazmi ter zmanjšanje njihovih kliničnih učinkov, zato je sočasna uporaba z zdravilom Paxlovid kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Zaviralci reduktaze HMG-CoA	↑ atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Pri sočasnem dajanju ritonavirja, ki ga odmerjamo kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični ojačevalec, je pričakovati izrazito zvišanje koncentracij zaviralcev reduktaze HMG-CoA, ki so močno odvisni od presnove preko CYP3A, kot sta lovastatin in simvastatin, v plazmi. Ker zvišane koncentracije lovastatina in simvastatina lahko povečajo dovzetnost bolnikov za miopatije, vključno z

Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C _{max})	Klinične opombe
		rabdomiolizo, je kombinacija teh zdravil z ritonavirjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Atorvastatin je manj odvisen od presnove preko CYP3A. Izločanje rosuvastatina sicer ni odvisno od CYP3A, vendar so pri sočasnem dajanju ritonavirja poročali o povečanju izpostavljenosti rosuvastatinu. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni jasen, morda pa je posledica zaviranja prenašalcev. Pri sočasni uporabi z ritonavirjem, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec ali protiretrovirusno zdravilo, je treba dati najmanjši možni odmerek atorvastatina ali rosuvastatina. Presnova pravastatina in fluvastatina ni odvisna od CYP3A in medsebojnega delovanja z ritonavirjem ni pričakovati. Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem reduktaze HMG-CoA, je priporočljivo pravastatin ali fluvastatin.
Hormonski kontraceptivi	↓ etinilestradiol (40 %, 32 %)	Zaradi znižanj koncentracij etinilestradiola je treba pri sočasni uporabi ritonavirja, ki ga odmerjamo kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični ojačevalec, razmisliti o pregradni ali drugih nehormonskih metodah kontracepcije. Ritonavir verjetno spremeni profil krvavitve iz maternice in zmanjša učinkovitost kontraceptivov, ki vsebujejo estradiol.
Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti	↑ ciklosporin, ↑ takrolimus, ↑ everolimus	Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec ali protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A4, zato je pričakovati zvišanje koncentracij ciklosporina, takrolimusa ali everolimusa v plazmi. Pri sočasnem dajanju teh zdravil in ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov	↑ lomitapid	Zaviralci CYP3A4 povečajo izpostavljenost lomitapidu, pri čemer močni zaviralci povečajo izpostavljenost za približno 27-krat. Ker ritonavir zavira CYP3A, je pričakovati zvišanje koncentracij lomitapida. Sočasna uporaba zdravila Paxlovid in lomitapida je kontraindicirana (glejte navodila za predpisovanje zdravila za lomitapid) (glejte poglavje 4.3).
Zaviralci fosfodiesteraze (PDE5)	↑ avanafil (13-krat, 2,4-krat) ↑ sildenafil (11-krat, 4-krat)	Sočasna uporaba avanafila in zdravila Paxlovid je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sildenafil za zdravljenje erektilne disfunkcije je treba pri sočasni uporabi z ritonavirjem, ki ga odmerjamo kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični ojačevalec, uporabljati previdno in odmerki sildenafilu nikakor ne smejo presegati 25 mg v 48 urah. Sočasna uporaba sildenafilu in zdravila Paxlovid je

Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C _{max})	Klinične opombe
	<p>↑ tadalafil (124 %, ↔)</p> <p>↑ vardenafil (49-krat, 13-krat)</p>	<p>kontraindicirana pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Tadalafil za zdravljenje erektilne disfunkcije je treba pri sočasni uporabi z ritonavirjem, ki ga odmerjamo kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični ojačevalec, uporabljati previdno, v zmanjšanih odmerkih, ki ne presegajo 10 mg tadalafila vsakih 72 ur, s povečanim spremljanjem glede neželenih učinkov.</p> <p>Sočasna uporaba vardenafila in zdravila Paxlovid je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
Sedativi/hipnotiki	<p>↑ klorazepat, ↑ diazepam, ↑ estazolam, ↑ flurazepam</p> <p>↑ peroralni in parenteralni midazolam</p> <p>↑ triazolam (> 20-krat, 87 %)</p> <p>↓ petidin (62 %, 59 %), ↑ presnovka norpetidin (47 %, 87 %)</p>	<p>Sočasno dajanje ritonavirja verjetno povzroči zvišanje koncentracij klorazepata, diazepama, estazolama in flurazepama v plazmi in je zato kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Midazolam se obširno presnavlja preko CYP3A4. Sočasno dajanje z zdravilom Paxlovid lahko povzroči veliko zvišanje koncentracije midazolama. Pričakovati je, da bodo koncentracije midazolama v plazmi pomembno višje pri peroralnem dajanju midazolama. Zato zdravila Paxlovid ne smemo dajati sočasno s peroralnim midazolamom (glejte poglavje 4.3), pri sočasnem dajanju zdravila Paxlovid in parenteralnega midazolama pa je potrebna previdnost. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama in drugih zaviralcev proteaz kažejo, da lahko pride do 3- do 4-kratnega zvišanja ravni midazolama v plazmi. Če zdravilo Paxlovid dajemo sočasno s parenteralnim midazolamom, moramo to izvajati na oddelku za intenzivno nego ali podobnem okolju, ki omogoča skrbno klinično spremljanje in ustrezno zdravniško obravnavo v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, zlasti če bomo dali več kot en odmerek midazolama.</p> <p>Sočasno dajanje ritonavirja verjetno povzroči zvišanje koncentracij triazolama v plazmi in je zato kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Uporaba petidina in ritonavirja je kontraindicirana zaradi zvišanih koncentracij presnovka norpetidina, ki deluje kot analgetik in stimulant osrednjega živčevja. Zvišane</p>

Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C _{max})	Klinične opombe
	↑ alprazolam (2,5-krat, ↔) ↑ buspiron	koncentracije norpetidina lahko povečajo tveganje za učinke na osrednje živčevje (npr. epileptične napade) (glejte poglavje 4.3). Po uvedbi ritonavirja pride do zaviranja presnove alprazolama. Prvih nekaj dni sočasnega dajanja alprazolama in ritonavirja, ki ga odmerjamo kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični ojačevalec, je potrebna previdnost, preden se razvije indukcija presnove alprazolama. Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalec ali protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A, zato je pričakovati zvišanje koncentracij buspirona v plazmi. Pri sočasnem dajanju buspirona in ritonavirja je potrebno skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Uspavala	↑ zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem in ritonavir lahko dajemo sočasno ob skrbnem spremljanju glede čezmernih sedativnih učinkov.
Prenehanje kajenja	↓ bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion se presnavlja predvsem preko CYP2B6. Pričakovati je, da bo sočasno dajanje bupropiona in ponavljajočih odmerkov ritonavirja znižalo ravni bupropiona. Ti učinki naj bi predstavljali indukcijo presnove bupropiona. Ker pa so dokazali, da ritonavir <i>in vitro</i> zavira tudi CYP2B6, ne smemo preseči priporočenega odmerka bupropiona. V nasprotju z dolgotrajnim dajanjem ritonavirja, po kratkotrajnem dajanju ritonavirja v majhnih odmerkih (200 mg dvakrat na dan v obdobju 2 dni) ni bilo pomembnega medsebojnega delovanja z bupropionom, kar kaže, da do znižanja koncentracij bupropiona morda pride šele nekaj dni po uvedbi sočasnega dajanja ritonavirja.
Steroidi	flutikazonijev propionat za inhaliranje, injiciranje ali intranazalno uporabo, budezonid, triamcinolon	Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in flutikazonijev propionat za inhaliranje ali intranazalno uporabo, so poročali o sistemskih učinkih kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze (opazili so znižanja ravni kortizola v plazmi za 86 %); podobni učinki se lahko pojavijo tudi pri drugih kortikosteroidih, ki se presnavljajo preko CYP3A, npr. budezonidu in triamcinolonu. Zato sočasno dajanje ritonavirja, ki ga odmerjamo kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični ojačevalec, in teh glukokortikoidov ni priporočljivo, razen če morebitna korist zdravljenja odtehta tveganje za sistemske učinke

Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C _{max})	Klinične opombe
	<p>↑ deksametazon</p> <p>↑ prednizolon (28 %, 9 %)</p>	<p>kortikosteroidov. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka glukokortikoida s skrbnim spremljanjem lokalnih in sistemskih učinkov ali o prehodu na glukokortikoid, ki ni substrat CYP3A4 (npr. beklometazon). Poleg tega bo v primeru prenehanja uporabe glukokortikoidov morda potrebno postopno zmanjševanja odmerka v daljšem obdobju.</p> <p>Ritonavir, ki ga odmerjamo kot farmakokinetični ojačevalac ali protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A, zato je pričakovati zvišanje koncentracij deksametazona v plazmi. Pri sočasnem dajanju deksametazona in ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.</p> <p>Pri sočasnem dajanju prednizolona in ritonavirja je priporočljivo skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov. Vrednost AUC presnovka prednizolona se je povečala za 37 % in 28 % po 4 oziroma 14 dneh ritonavirja.</p>
Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni	levotiroksin	Poročali so o primerih iz obdobja trženja, ki kažejo na morebitno medsebojno delovanje med zdravili, ki vsebujejo ritonavir, in levotiroksinom. Pri bolnikih, ki se zdravijo z levotiroksinom, je treba spremljati vrednosti ščitnico spodbujajočega hormona (TSH – thyroid-stimulating hormone), in sicer vsaj prvi mesec po začetku in/ali koncu zdravljenja z ritonavirjem.

Okrajšave: ALT = alanin-aminotransferaza, AUC = površina pod krivuljo (area under the curve).

Učinek drugih zdravil na PF-07321332

Sočasno dajanje večkratnih peroralnih odmerkov 200 mg itrakonazola je povečalo vrednosti AUC_{tau} in C_{max} PF-07321332. Razmerji prilagojenih geometričnih sredin (90 % IZ) za AUC_{tau} in C_{max} PF-07321332 sta bili 138,82 % (129,25 %; 149,11 %) oziroma 118,57 % (112,50 %; 124,97 %), ko so PF-07321332/ritonavir dajali sočasno z večkratnimi odmerki itrakonazola v primerjavi s samostojnim dajanjem PF-07321332/ritonavirja.

Sočasno dajanje večkratnih peroralnih odmerkov 300 mg karbamazepina je zmanjšalo vrednosti AUC_{inf} in C_{max} PF-07321332. Razmerji prilagojenih geometričnih sredin za AUC_{inf} in C_{max} PF-07321332 (90 % IZ) sta bili 44,50 % (90 % IZ: 33,77 %; 58,65 %) oziroma 56,82 % (90 % IZ: 47,04 %; 68,62 %), ko so PF-07321332/ritonavir dajali sočasno z večkratnimi odmerki karbamazepina v primerjavi s samostojnim dajanjem PF-07321332/ritonavirja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenjeŽenske v rodni dobi

Ni podatkov o uporabi zdravila Paxlovid pri nosečnicah, ki bi zagotovili informacije o z zdravilom povezanim tveganju za neželene razvojne izide. Ženske v rodni dobi se morajo med zdravljenjem z

zdravilom Paxlovid in iz previdnostnih razlogov še 7 dni po zaključku zdravljenja z zdravilom Paxlovid izogibati zanositvi.

Uporaba ritonavirja lahko zmanjša učinkovitost kombiniranih hormonskih kontraceptivov. Bolnicam, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Paxlovid in do konca enega menstrualnega cikla po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Paxlovid uporabljajo učinkovito alternativno kontracepcijsko metodo ali dodatno pregradno metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Paxlovid pri nosečnicah ni.

V študijah razvojne toksičnosti pri podganah in kuncih pri nobenem preskušnem odmerku niso opazili učinkov, povezanih s PF-07321332, na morfologijo ploda ali preživetje zarodka in ploda, vendar pa so pri kuncih opazili manjše telesne mase plodov (glejte poglavje 5.3).

Večje število žensk, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene ritonavirju kaže, da stopnja prirojenih napak ni bila povečana v primerjavi s stopnjami, ki so jih opazili s sistemi za spremljanje prirojenih napak v populaciji.

Podatki o ritonavirju pri živalih so pokazali vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Paxlovid ne smete uporabljati pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z zdravilom Paxlovid.

Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Paxlovid pri doječih materah ni.

Ni znano, ali je PF-07321332 prisoten v materinem ali živalskem mleku in kakšni so njegovi učinki na dojenega novorojenca/otroka ali učinki na nastajanje mleka. Omejeni objavljeni podatki navajajo, da je ritonavir prisoten v materinem mleku. Informacij o učinkih ritonavirja na dojenega novorojenca/otroka ali na proizvodnjo mleka ni. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem in iz previdnostnih razlogov še 7 dni po zaključku zdravljenja z zdravilom Paxlovid je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Paxlovid (PF-07321332 in ritonavir) ali ritonavirja samega na plodnost pri človeku ni. Tako PF-07321332 kot ritonavir, preskušana ločeno, pri podganah nista imela vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri zdravilu Paxlovid je pričakovati, da ne bo imel vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z zdravilom Paxlovid (PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg) vsakih 12 ur v obdobju 5 dni in med obdobjem 34 dni po zadnjem odmerku, so bili disgevizija (5,6 %), diareja (3,1 %), glavobol (1,4 %) in bruhanje (1,1 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki v preglednici 2 spodaj so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 2: Neželeni učinki zdravila Paxlovid

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	pogosti	disgevizija, glavobol
Bolezni prebavil	pogosti	diareja, bruhanje

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila Paxlovid mora obsegati splošne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Posebnega antidota za preveliko odmerjanje zdravila Paxlovid ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: {skupina}, oznaka ATC: še ni bila dodeljena

Mehanizem delovanja

PF-07321332 je peptidomimetični zaviralec glavne proteaze SARS-CoV-2 (Mpro), imenovane tudi 3C-podobna proteaza (3CLpro) ali proteaza nsp5. Zaradi zaviranja SARS-CoV-2 Mpro ta beljakovina ne more več procesirati poliproteinskih prekurzorjev, kar privede do preprečevanja virusne replikacije.

Ritonavir zavira presnovo PF-07321332 preko CYP3A in tako zagotavlja višje koncentracije PF-07321332 v plazmi.

Protivirusno delovanje

PF-07321332 je izkazal protivirusno delovanje proti okužbi s SARS-CoV-2 v celicah dNHBE, primarni liniji pljučnih alveolarnih epitelijskih celic pri ljudeh (vrednost EC_{50} 61,8 nM in vrednost EC_{90} 181 nM), po 3 dneh izpostavljenosti zdravilu. PF-07321332 je v celični kulturi deloval protivirusno (z vrednostmi EC_{50} v nizkem nanomolarnem območju ≤ 3 -kratnik glede na USA-WA1/2020) proti izolatom SARS-CoV-2, ki spadajo med različice alfa (B.1.1.7), gama (P.1),

delta (B.1.617.2), lambda (C.37), mi (B.1.621) in omikron (B.1.1.529). Različica beta (B.1.351) je bila najmanj občutljiva različica, ki so jo testirali, s približno 3,3-krat manjšo občutljivostjo v primerjavi z izolatoma USA-WA1/2020.

Odpornost

Informacije o protivirusni odpornosti proti PF-07321332 pri SARS-CoV-2 trenutno niso na voljo. Študij za ovrednotenje selekcije odpornosti proti PF-07321332 pri SARS-CoV-2 v celični kulturi in kliničnih študij še niso zaključili. Na voljo je samo študija selekcije odpornosti *in vitro* z Mpro virusa mišjega hepatitisa (MHV – murine hepatitis virus). Ta je pokazala od 4,4- do 5-kratno zmanjšanje občutljivosti za PF-07321332 pri mutiranih virusih s 5 mutacijami (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) v MHV-Mpro po 10 pasajah v celični kulturi. Pomen tega za SARS-CoV-2 ni znan.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila Paxlovid temelji na vmesni analizi in podporni končni analizi študije EPIC-HR, randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije 2./3. faze pri nehospitaliziranih simptomatskih odraslih preskušancih z laboratorijsko potrjeno diagnozo okužbe s SARS-CoV-2. Primerni preskušanci so bili stari 18 let ali več ter so imeli vsaj 1 od naslednjih dejavnikov tveganja za napredovanje bolezni v hudo obliko: sladkorno bolezen, čezmerno telesno maso (ITM > 25), kronično pljučno bolezen (vključno z astmo), kronično bolezen ledvic, trenutno kajenje, imunosupresivno bolezen ali imunosupresivno zdravljenje, srčno-žilno bolezen, hipertenzijo, anemijo srpastih celic, nevrološke razvojne motnje, aktivnega raka, odvisnost od medicinske tehnologije ali starost 60 let ali več, ne glede na pridružene bolezni. V študijo so vključili preskušance, ki so se jim simptomi COVID-19 pojavili v ≤ 5 dneh. Iz študije so izključili posameznike z anamnezo predhodne okužbe s COVID-19 ali cepljenja proti COVID-19.

Preskušance so randomizirali (1 : 1) na prejetje zdravila Paxlovid (PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg) ali placeba peroralno vsakih 12 ur v obdobju 5 dni. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež preskušancev, ki so jih hospitalizirali v povezavi z boleznijo COVID-19 ali so umrli iz kateregakoli vzroka do vključno 28. dneva. Analizo so opravili na modificiranem naboru preskušancev za analizo, ki so jih nameravali zdraviti (mITT – modified intent-to-treat) [vsi zdravljeni preskušanci, pri katerih so se simptomi pojavili v ≤ 3 dneh in ob izhodišču niso prejeli zdravljenja s terapevtskimi monoklonskimi protitelesi (mAb – monoclonal antibodies) proti COVID-19 oziroma pri njih to zdravljenje ni bilo predvideno], v naboru za analizo mITT1 (vsi zdravljeni preskušanci, pri katerih so se simptomi pojavili v ≤ 5 dneh in ob izhodišču niso prejeli zdravljenja s terapevtskimi mAb proti COVID-19 oziroma pri njih to zdravljenje ni bilo predvideno) in v naboru za analizo mITT2 (vsi zdravljeni preskušanci, pri katerih so se simptomi pojavili v ≤ 5 dneh).

Skupno 2.246 preskušancev so randomizirali na prejetje zdravila Paxlovid ali placeba. Ob izhodišču je bila povprečna starost 46 let, pri čemer je bilo 13 % preskušancev starih 65 let ali več (3 % preskušancev so bili stari 75 let ali več); 51 % je bilo moških; 72 % je bilo belcev, 5 % temnopoltih, 14 % Azijcev in 45 % hispanskega ali latinskoameriškega porekla; pri 66 % preskušancev so se simptomi pojavili v ≤ 3 dneh od začetka zdravljenja v študiji; 81 % je imelo ITM ≥ 25 kg/m² (37 % ITM ≥ 30 kg/m²); 12 % jih je imelo sladkorno bolezen; manj kot 1 % študijske populacije je imelo imunsko pomanjkljivost; 47 % preskušancev je bilo ob izhodišču serološko negativnih in 51 % jih je bilo serološko pozitivnih. Povprečno (SD) virusno breme ob izhodišču je bilo 4,63 log₁₀ kopij/ml (2,87); 26 % preskušancev je imelo virusno breme ob izhodišču $> 10^7$ (kopij/ml); 6,2 % preskušancev je v času randomizacije prejelo zdravljenje s terapevtskimi mAb proti COVID-19 oziroma je bilo pri njih to zdravljenje predvideno in so jih izključili iz analiz mITT in mITT1. Primarna različica SARS-CoV-2 v obeh skupinah zdravljenja je bila Delta (98 %), večinoma klada 21J (na podlagi vmesne analize).

Izhodiščni demografski podatki in značilnosti bolezni med skupino z zdravilom Paxlovid in skupino s placebom so bili uravnoteženi.

Določanje primarne učinkovitosti je temeljilo na načrtovani vmesni analizi 774 preskušancev v populaciji mITT. Ocenjeno zmanjšanje tveganja je znašalo -6,3 %, z neprilagojenim 95 % IZ (-9,0 %; -3,6 %) in 95 % IZ (-10,61 %, -2,02 %) pri prilagajanju za večkratne primerjave. 2-stranska vrednost p je znašala < 0,0001 z 2-stransko stopnjo pomembnosti 0,002.

V preglednici 3 so podani rezultati primarnega opazovanega dogodka v populaciji za analizo mITT1 za celoten nabor podatkov ob zaključku zadnje študije.

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti pri nehospitaliziranih odraslih s COVID-19, ki so prejeli odmerek v 5 dneh po pojavu simptomov in ki ob izhodišču niso prejeli zdravljenja z monoklonskimi protitelesi proti COVID-19 (nabor za analizo mITT1)

	Paxlovid (n = 1.039)	Placebo (n = 1.046)
Hospitalizacija, povezana s COVID-19, ali smrt iz kateregakoli vzroka do vključno 28. dneva		
n (%)	8 (0,8 %)	66 (6,3 %)
Zmanjšanje v primerjavi s placebom ^a [95 % IZ], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Smrtnost zaradi kateregakoli vzroka do vključno 28. dneva, %	0	12 (1,1 %)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja.

a. Ocenjeni kumulativni delež preskušancev, ki so jih hospitalizirali ali so umrli do 28. dneva, so izračunali za vsako skupino zdravljenja po Kaplan-Meierjevi metodi, pri čemer so preskušance, katerih status hospitalizacije ali smrti do vključno 28. dneva ni bil znan, krnili v času prekinitve študije.

Ocenjeno zmanjšanje tveganja je znašalo -5,8 % s 95 % IZ (-7,8 %, -3,8 %) pri preskušancih, ki so prejeli odmerek v 3 dneh po pojavu simptomov, in -5,2 % s 95 % IZ (-7,9 %, -2,5 %) v podskupini preskušancev mITT1, ki so prejeli odmerek > 3 dni po pojavu simptomov.

V populacijah za končno analizo mITT in mITT2 so opazili konsistentne rezultate. V populacijo za analizo mITT so vključili skupno 1.379 preskušancev. Stopnja dogodkov v skupini z zdravilom Paxlovid je znašala 5/697 (0,72 %), v skupini s placebom pa 44/682 (6,45 %).

Preglednica 4: Napredovanje bolezni COVID-19 (hospitalizacija ali smrt) do vključno 28. dneva pri simptomatskih odraslih s povečanim tveganjem za napredovanje bolezni v hudo obliko; nabor za analizo mITT1

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Število bolnikov	N = 1.039	N = 1.046
Serološko negativni	n = 487	n = 505
Bolniki, ki so jih hospitalizirali ali so umrli ^a (%)	7 (1,4 %)	58 (11,5 %)
Ocenjeni delež v 28 dneh [95 % IZ], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
zmanjšanje glede na placebo [95 % IZ]	-10,25 (-13,28; -7,21)	
vrednost p	p < 0,0001	
Serološko pozitivni	n = 540	n = 528
Bolniki, ki so jih hospitalizirali ali so umrli ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,5 %)
Ocenjeni delež v 28 dneh [95 % IZ], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
zmanjšanje glede na placebo [95 % IZ]	-1,34 (-2,45; -0,23)	
vrednost p	p = 0,0180	

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; mITT = modificirana populacija, ki so jo nameravali zdraviti (modified intent-to-treat). Vsi preskušanci, ki so jih naključno razporedili na intervencijsko zdravljenje s preiskovanim zdravilom in so vzeli vsaj 1 odmerek preiskovanega zdravila, ob izhodišču niso prejeli zdravljenja s terapevtskimi monoklonskimi protitelesi proti COVID-19 oziroma pri njih to zdravljenje ni bilo predvideno ter so jih začeli zdraviti v ≤ 5 dneh po pojavu simptomov COVID-19.

Seropozitivnost so opredelili, če so dobili pozitivne rezultate pri serološkem imunskem testu, specifičnem za gostiteljska protitelesa proti virusnim beljakovinam S ali N. Predstavljena sta razlika v deležu med 2 zdravljenima skupinama ter njen 95 % interval zaupanja na podlagi normalne aproksimacije podatkov.

a. Hospitalizacija, povezana s COVID-19, ali smrt iz kateregakoli vzroka.

Rezultati učinkovitosti pri populaciji mITT1 so bili konsistentni med podskupinami preskušancev, vključno s starostjo (≥ 65 let) in vrednostjo ITM ($ITM > 25$ in $ITM > 30$) ter sladkorno boleznijo.

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Paxlovid za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju COVID-19 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko PF-07321332/ritonavirja so preučevali pri zdravih preskušancih.

Ritonavir dajemo skupaj s PF-07321332 kot farmakokinetični ojačevalec, ki povzroči višje sistemske koncentracije PF-07321332.

Kaže, da je po ponavljajočih odmerkih PF-07321332/ritonavirja 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg in 500 mg/100 mg, danih dvakrat na dan, povečanje sistemske izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja manj kot sorazmerno z odmerkom. Z večkratnim odmerjanjem v obdobju 10 dni je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo 2. dan, s približno 2-kratno akumulacijo. Sistemske izpostavljenosti 5. dan so bile pri vseh odmerkih podobne kot 10. dan.

Absorpcija

Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka PF-07321332/ritonavirja 300 mg/100 mg je v stanju dinamičnega ravnovesja geometrična sredina C_{max} PF-07321332 znašala 2,21 $\mu\text{g/ml}$, AUC_{inf} pa 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Mediani čas do C_{max} (T_{max}) je znašal 3,00 h. Aritmetična sredina končnega razpolovnega časa izločanja je znašala 6,1 ure.

Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka PF-07321332/ritonavirja 300 mg/100 mg je geometrična sredina C_{max} ritonavirja znašala 0,36 $\mu\text{g/ml}$, AUC_{inf} pa 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Mediani čas do C_{max} (T_{max}) je znašal 3,98 h. Aritmetična sredina končnega razpolovnega časa izločanja je znašala 6,1 ure.

Učinek hrane na peroralno absorpcijo

Odmerjanje skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob je zmerno povečalo izpostavljenost PF-07321332 (zvišanje povprečne C_{max} za približno 15 % in zvišanje povprečne AUC_{last} za 1,6 %) v primerjavi s stanjem na tešče po dajanju PF-07321332 v obliki suspenzije skupaj s tabletami ritonavirja.

Porazdelitev

Vezava PF-07321332 na beljakovine v humani plazmi je približno 69 %.

Vezava ritonavirja na beljakovine v humani plazmi je približno 98–99 %.

Biotransformacija

Študije *in vitro* za oceno PF-07321332 brez sočasnega ritonavirja kažejo, da se PF-07321332 v glavnem presnavlja preko CYP3A4. PF-07321332 v klinično pomembnih koncentracijah *in vitro* ne zavira reverzibilno CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ali CYP1A2. PF-07321332 ni induktor ali substrat drugih encimov CYP, razen CYP3A, ki jih PF-07321332/ritonavir zavirata. Dajanje PF-07321332 z ritonavirjem zavira presnovo PF-07321332. Edina z zdravilom povezana snov, ki so jo opazili v plazmi, je bil nespremenjen PF-07321332. V blatu in urinu so opazili manj pomembne oksidativne presnovke.

S študijami *in vitro* na humanih jetrnih mikrosomih so dokazali, da je citokrom P450 3A (CYP3A) glavna izooblika, vključena v presnovo ritonavirja, čeprav tudi CYP2D6 prispeva k nastajanju oksidativnega presnovka M-2.

Majhni odmerki ritonavirja so pokazali velik učinek na farmakokinetiko drugih zaviralcev proteaz (in drugih zdravil, ki se presnavljajo preko CYP3A4), drugi zaviralci proteaz pa lahko vplivajo na farmakokinetiko ritonavirja.

Izločanje

Glavna pot izločanja PF-07321332 pri dajanju z ritonavirjem je bilo izločanje nespremenjenega zdravila preko ledvic. V urinu so odkrili približno 49,6 % danega odmerka PF-07321332 300 mg, v blatu pa 35,3 %. PF-07321332 je bila prevladujoča z zdravilom povezana snov, pri čemer so majhne količine presnovkov nastajale s hidrolitičnimi reakcijami v izločkih. Edina količinsko merljiva z zdravilom povezana snov v plazmi je bil nespremenjen PF-07321332.

V študijah pri ljudeh z radioaktivno označenim ritonavirjem so dokazali, da izločanje ritonavirja poteka predvsem prek hepatobiliarnega sistema; približno 86 % radioaktivnega označevalca so zaznali v blatu, del tega pa naj bi bil neabsorbirani ritonavir.

Posebne populacije

Farmakokinetike PF-07321332/ritonavirja glede na starost in spol niso ocenjevali.

Rasne ali etnične skupine

Sistemska izpostavljenost pri japonskih preskušancih je bila številčno manjša, vendar ne klinično pomembno drugačna od izpostavljenosti pri preskušancih z zahoda.

Bolniki z okvaro ledvic

V primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami brez okvare ledvic sta bili vrednosti C_{max} in AUC PF-07321332 pri bolnikih z blago okvaro ledvic večji za 30 % oziroma 24 %, pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic sta bili večji za 38 % oziroma 87 %, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa sta bili večji za 48 % oziroma 204 %.

Bolniki z okvaro jeter

V primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami brez okvare jeter se farmakokinetika PF-07321332 pri preskušancih z zmerno okvaro jeter ni pomembno razlikovala. Prilagojeno razmerje geometrične sredine (90 % IZ) AUC_{inf} in C_{max} PF-07321332, s katerim so primerjali zmerno okvaro jeter (test) z normalnim delovanjem jeter (referenca), je znašalo 98,78 % (70,65 %; 138,12 %) oziroma 101,96 % (74,20 %; 140,11 %).

PF-07321332/ritonavirja niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

Študije medsebojnega delovanja, opravljene s PF-07321332/ritonavirjem

Ko so PF-07321332 preskušali kot samostojno zdravilo v humanih jetrnih mikrosomih, je k oksidativni presnovi PF-07321332 največ prispeval CYP3A4. Ritonavir je zaviralec CYP3A in lahko

zviša plazemske koncentracije PF-07321332 in drugih zdravil, ki se presnavljajo predvsem preko CYP3A. Kljub sočasemu dajanju z ritonavirjem kot farmakokinetičnim ojačevalcem lahko močni zaviralci in induktorji spremenijo farmakokinetiko PF-07321332.

PF-07321332 v klinično pomembnih koncentracijah *in vitro* ne zavira reverzibilno CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ali CYP1A2. Rezultati študije *in vitro* so pokazali, da je PF-07321332 lahko induktor CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9. Klinični pomen ni znan. Na podlagi podatkov *in vitro* ima PF-07321332 majhen potencial za zaviranje BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 in OCT2. PF-07321332 ima v klinično pomembnih koncentracijah potencial za zaviranje MDR1, MATE1, OCT1 in OATP1B1.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predkliničnih študij varnosti s PF-07321332 v kombinaciji z ritonavirjem niso izvedli.

PF-07321332

Študije toksičnosti in genotoksičnosti pri ponavljajočih odmerkih niso pokazale tveganja zaradi PF-07321332. V študijah plodnosti in embriofetalnega razvoja pri podganah niso opazili neželenih učinkov. Študija pri brijih samicah kuncev je pokazala neželeno zmanjšanje telesne mase plodov brez toksičnosti za mater. Sistemska izpostavljenost (AUC_{24}) pri kuncih pri največjem odmerku brez neželenega učinka na telesno maso plodov je bila po ocenah približno 3-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem terapevtskem odmerku zdravila Paxlovid.

Študij kancerogenosti s PF-07321332 niso izvedli.

Ritonavir

V študijah toksičnosti ritonavirja pri ponavljajočih odmerkih pri živalih so kot glavne ciljne organe opredelili jetra, mrežnico, ščitnico in ledvice. Jetrne spremembe so vključevale hepatocelularne, biliarne in fagocitne elemente, spremljala pa so jih zvečanja vrednosti jetrnih encimov. V vseh študijah pri glodavcih, opravljenih z ritonavirjem, ne pa pri psih, so opazili hiperplazijo retinalnega pigmentnega epitelija in degeneracijo mrežnice. Ultrastrukturne spremembe kažejo, da so spremembe na mrežnici morda posledica fosfolipidoze. Kljub temu klinična preskušanja pri ljudeh niso pokazala znakov sprememb na očeh, povzročenih z zdravilom. Vse spremembe na ščitnici so bile po prekinitvi zdravljenja z ritonavirjem reverzibilne. Klinična raziskava pri ljudeh ni pokazala klinično pomembnih sprememb izvidov preiskav delovanja ščitnice.

Pri podganah so opazili spremembe na ledvicah, vključno z degeneracijo tubulov, kroničnim vnetjem in proteinurijo, ki so jih pripisali spontani bolezni, specifični za živalsko vrsto. V kliničnih preskušanjih niso opazili klinično pomembnih nepravilnosti v delovanju ledvic.

Študije genotoksičnosti niso pokazale tveganja zaradi ritonavirja. Dolgotrajne študije kancerogenosti ritonavirja pri miših in podganah so pokazale tumorogeni potencial, specifičen za ti živalski vrsti, vendar velja, da za človeka ni pomemben. Ritonavir pri podganah ni imel vpliva na plodnost. Škodljiv vpliv na razvoj, ki so ga opazili pri podganah (embrioletalnost, zmanjšana telesna masa ploda in zapoznena zakostenitev ter spremembe notranjih organov, vključno z zapoznelim spustom mod), se je pojavil predvsem pri odmerkih, toksičnih za mater. Škodljiv vpliv na razvoj pri kuncih (embrioletalnost, zmanjšana velikost zaroda in zmanjšana telesna masa ploda) se je pojavil pri odmerkih, toksičnih za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

PF-07321332 filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
koloidni silicijev dioksid
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

hidroksipropilmetilceluloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
rdeči železov oksid (E172)

Ritonavir filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

kopovidon
sorbitan lavrat
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
hidroksipropilceluloza (E463)
smukec (E553b)
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)
polisorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

1 leto

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz OPA/Al/PVC-folije s po 30 tabletami.

Zdravilo Paxlovid je pakirano v škatlah, ki vsebujejo 5 pretisnih omotov z dnevnim odmerkom s skupno 30 tabletami.

En pretisni omot z dnevnim odmerkom vsebuje 4 tablete PF-07321332 in 2 tableti ritonavirja za jutranji in večerni odmerek.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1625/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. januar 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. januar 2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.