

附件一

使用条件、分发条件和目标患者
针对成员国的安全监测和条件

对于未经授权的产品

PAXLOVID (PF-07321332 150 毫克和利托那韦 100 毫克)

可供使用

[医起记录网 \(www.17jilu.com\)](http://www.17jilu.com) - 与您分享

1. 使用的医药产品

使用的药品名称: PAXLOVID 活性物质: PF-07321332 和利托那韦 药物形式:
薄膜包衣片 给药途径:口服 剂量: 150 mg PF-07321332,100 mg 利托那韦

2. 公司名称和联系方式

辉瑞欧洲 MA EEIG
德拉普兰大道 17 号
1050布鲁塞尔
比利时

[联系方式将在国家层面添加]

3. 目标人群

PAXLOVID 适用于治疗不需要补充氧气且进展为严重 COVID-19 的风险增加的成年人的 COVID-19 (见第 6 节)。

4. 分销条件

医药产品受医疗处方。

5. 使用条件

5.1 剂量学 [医起记录网 \(www.17jilu.com\)](http://www.17jilu.com) - 与您分享

PF-07321332 必须与利托那韦共同给药。未能正确地将 PF-07321332 与利托那韦共同给药将导致 PF-07321332 的血浆水平不足以达到预期的治疗效果。

•剂量建议和治疗持续时间

推荐剂量为 300 mg PF-07321332 (两片 150 mg 片剂)和 100 mg 利托那韦 (一片 100 mg 片剂) ,每 12 小时一次口服,持续 5 天。

PAXLOVID 应在确诊 COVID-19 后并在症状出现后 5 天内尽快给药。

•特定人群

儿科人群

尚未确定 PAXLOVID 在 18 岁以下儿童患者中的安全性和有效性。没有可用数据。

肾功能不全

轻度

轻度肾功能不全患者无需调整剂量。

中度至中度

肾功能不全的患者中,PAXLOVID 的剂量应减少至 PF-07321332/利托那韦 150 mg/100 mg,每 12 小时一次,持续 5 天,以避免因过度暴露而增加毒性 (此剂量调整尚未经过临床测试)。

每日泡罩包含两个独立的部分,每个部分包含 2 片 PF-07321332 和 1 片利托那韦,对应于标准剂量的每日给药。

因此,应提醒中度肾功能不全患者每 12 小时仅服用一片 PF-07321332和利托那韦片剂。

严重尚未

确定严重肾功能不全患者的合适剂量 (见第 6 节)。在获得更多数据之前,PAXLOVID 禁用于严重肾功能不全 (eGFR < 30 mL/min)患者;尚未确定严重肾功能不全患者的合适剂量 (见第 5.2 节)。

肝功能损害

轻度和中度对有轻度(Child-Pugh类别A)或中度(Child-Pugh类别B)肝受损患者无需调整PAXLOVID的剂量。

严重尚无

关于在有严重肝功能不全 (Child-Pugh C 级)受试者中使用 PF-07321332 或利托那韦的药代动力学或安全性数据,因此,严重肝功能不全患者禁用 PAXLOVID (见第 5.2 节)。

给药方法

用于口服。

PAXLOVID 可与或不与食物一起服用。药片应整片吞服,不可咀嚼、破碎或压碎。

5.2 禁忌症

对第 5.11 节中列出的活性物质或任何赋形剂过敏。www.17jilu.com - 与您分享

PAXLOVID 禁用于严重肝受损患者。

PAXLOVID 禁用于严重肾功能不全患者。

PAXLOVID 禁用于高度依赖 CYP3A 清除且浓度升高与严重和/或危及生命反应相关的药品。

PAXLOVID 也禁用于强效 CYP3A 诱导剂药物,其中显着降低的 PF-07321332/利托那韦血浆浓度可能与病毒学反应丧失和可能的耐药性有关。

表 1:禁忌与 PAXLOVID 合用的药品

药品类 Medicinal products	班内	基本原理
伴随药品水平升高或降低 α 1-肾上腺素能受体		
拮抗剂	阿夫唑嗪	阿夫唑嗪血浆浓度升高可能导致严重低血压 (见第 5.4 节)。
止痛药	杜冷丁、吡罗昔康、丙氧芬	增加去甲哌替啶、吡罗昔康和丙氧芬的血浆浓度。 因此,增加了严重呼吸抑制或血液异常的风险,或这些药物的其他严重不良反应。
抗心绞痛	雷诺嗪	增加雷诺嗪的血浆浓度,这可能会增加严重和/或危及生命的反应的可能性 (见第 5.4 节)。

表 1:禁忌与 PAXLOVID 合用的药品

药品类 Medicinal products	班内	基本原理
抗癌	来那替尼 维奈托克	neratinib 的血浆浓度增加,这可能会增加严重和/或危及生命的反应的可能性,包括肝毒性(见第 5.4 节)。 增加维奈托克的血浆浓度。在剂量开始和剂量滴定阶段期间肿瘤溶解综合征的风险增加(见第 5.4 节)。
抗心律失常药	胺碘酮、苄普地尔、决奈达隆、恩卡尼、氟卡尼、普罗帕酮、奎尼丁	增加胺碘酮、苄普地尔、决奈达隆、恩卡尼、氟卡尼、普罗帕酮、奎尼丁的血浆浓度。因此,增加了这些药物引起心律失常或其他严重不良反应的风险。
抗生素	夫西地酸	增加夫西地酸和利托那韦的血浆浓度。
抗痛风	秋水仙碱	肾和/或肝功能不全患者可能发生严重和/或危及生命的反应(见第 5.4 节)。
抗组胺药	阿司咪唑、特非那定 增加阿司咪唑和特非那定的血浆浓度。因此,增加了这些药物引起严重心律失常的风险。	
抗精神病药/安定药 Lurasidone	氯氮平、匹莫齐特 喹硫平	增加鲁拉西酮的血浆浓度,这可能会增加严重和/或危及生命的反应的可能性(见第 5.4 节)。 增加氯氮平和匹莫齐特的血浆浓度。因此,增加了严重血液学异常或这些药物引起的其他严重不良反应的风险。 喹硫平的血浆浓度增加可能导致昏迷。禁止与喹硫平同时给药(参见第 5.4 节)。
麦角衍生物	双氢麦角胺、麦角新碱、麦角胺、甲基麦角新碱	麦角衍生物血浆浓度升高导致急性麦角毒性,包括血管痉挛和局部缺血。
调脂剂 HMG Co-A还原酶抑制剂 微粒体甘油三酯转移蛋白(MTTP)抑制剂	洛伐他汀、辛伐他汀 洛美他派	增加洛伐他汀和辛伐他汀的血浆浓度;从而增加包括横纹肌溶解症在内的肌病风险(参见第 5.4 节)。 增加洛美他派的血浆浓度(见第 5.4 节)。

医起记录网(www.17jilu.com) - 与您分享

表 1:禁忌与 PAXLOVID 合用的药品

药品类 Medicinal products	班内	基本原理
PDE5抑制剂	阿伐那非	增加阿伐那非的血浆浓度 (见第 5.4 节)。
	西地那非	仅用于治疗肺动脉高压 (PAH) 时禁用。增加西地那非的血浆浓度。因此,增加西地那非相关不良事件 (包括低血压和晕厥)的可能性。西地那非在勃起功能障碍患者中的共同给药见第 5.4 节。
	伐地那非	增加伐地那非的血浆浓度 (见第 5.4 节)。
镇静剂/催眠剂	氯拉西泮、地西泮、艾司唑仑、氟拉西泮、口服咪达唑仑和三唑仑	增加氯拉西泮、地西泮、艾司唑仑、氟拉西泮、口服咪达唑仑和三唑仑的血浆浓度。 因此,增加了这些药物引起极度镇静和呼吸抑制的风险。(关于肠胃外给药咪达唑仑的警告,请参见第 5.4 节)。
PF-07321332/利托那韦水平降低草药制剂圣约翰草		
		由于 PF-07321332 和利托那韦的血浆浓度降低和临床效果降低的风险,含有圣约翰草 (贯叶连翘)的草药制剂 (见第 5.4 节)。
抗惊厥药 抗感染	卡马西平、利福平	降低血浆浓度并降低 PF-07321332 和利托那韦的临床效果。

一个。参见第 6 节,与 PF-07321332/ritonavir 进行的相互作用研究。

5.3 特别警告和使用注意事项

由于与其他药物的相互作用而导致严重不良反应的风险

在接受由 CYP3A 代谢的药物的患者中开始 PAXLOVID,一种 CYP3A 抑制剂,或在已经接受 PAXLOVID 的患者中开始由 CYP3A 代谢的药物,可能增加由 CYP3A 代谢的药物的血浆浓度。

开始使用抑制或诱导 CYP3A 的药物可能会分别增加或减少 PAXLOVID 的浓度。

这些相互作用可能导致:

- 临床上显着的不良反应,可能导致严重的、危及生命的或致命的伴随药物产品的更大暴露的事件。 · 因更多 PAXLOVID 暴露而产生的临床显着不良反应。 · PAXLOVID 治疗效果的丧失和病毒耐药性的可能发展。

请参阅表 1 了解禁忌与 PF-07321332/利托那韦 (请参阅第 5.2 节)同时使用的医药产品,以及表 2 了解与其他医药产品的潜在显着相互作用 (请参阅第 5.4 节)。在 PAXLOVID 治疗之前和期间,应考虑与其他药物相互作用的可能性;在 PAXLOVID 治疗期间应审查合并用药,并应监测患者与合并用药相关的不良反应。

肝毒性

接受利托那韦治疗的患者曾发生肝转氨酶升高、临床肝炎和黄疸。因此,在给有既往肝病、肝酶异常或肝炎的患者服用 PAXLOVID 时应谨慎。

产生 HIV-1 耐药性的风险

由于 PF-07321332 与利托那韦共同给药,因此在 HIV-1 感染不受控制或未确诊的个体中,可能存在 HIV-1 对 HIV 蛋白酶抑制剂产生耐药性的风险。

辅料

PF-07321332 含有乳糖。患有半乳糖不耐受、总乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕见遗传病的患者不应服用该药。

PF-07321332 和利托那韦每剂的钠含量均低于 1 毫摩尔 (23 毫克),也就是说基本上“不含钠”。

5.4 与其他药品的相互作用和其他形式的相互作用

PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) 是一种 CYP3A 抑制剂,可能会增加主要由 CYP3A 代谢的药物的血浆浓度。当与 PF-07321332/利托那韦共同给药时,由 CYP3A 广泛代谢并具有高首过代谢的医药产品似乎最容易暴露量大幅增加。因此,禁忌将 PF-07321332/利托那韦与高度依赖 CYP3A 清除且血浆浓度升高与严重和/或危及生命的事件相关的药品共同给药 (见表 1,第 5.2 节)。

在临床相关浓度下,PF-07321332在体外不会可逆地抑制 CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2C8 或 CYP1A2。体外研究结果显示 PF-07321332 可能是 CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8 和 CYP2C9 的诱导剂。临床相关性未知。根据体外数据,PF-07321332 抑制 BCRP、MATE2K、OAT1、OAT3、OATP1B3 和 OCT2 的潜力较低。PF-07321332 有可能在临床相关浓度下抑制 MDR1、MATE1、OCT1 和 OATP1B1。

利托那韦对几种细胞色素 P450 (CYP) 同种型具有高亲和力,并可能按以下顺序抑制氧化:CYP3A4 > CYP2D6。利托那韦对 P-糖蛋白 (P-gp) 也具有高亲和力,可能会抑制这种转运蛋白。利托那韦可通过 CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2C19 诱导葡萄糖醛酸化和氧化,从而增加通过这些途径代谢的某些药物的生物转化,并可能导致对此类药物的全身暴露减少,从而降低或缩短其治疗效果。

仅当收益大于风险时,才应考虑可能导致潜在显着相互作用的其他 CYP3A4 底物的共同给药 (见表 2)。

PF-07321332 和利托那韦是 CYP3A 底物;因此,诱导 CYP3A 的医药产品可能会降低 PF-07321332 和利托那韦血浆浓度并降低 PAXLOVID 治疗效果。

仅用 PAXLOVID 进行了两项药物-药物相互作用研究 (参见第 6 节中与 PF-07321332/利托那韦进行的相互作用研究段落)。

表 1 (第 5.2 节)和表 2 中列出的药物相互作用对应于与利托那韦相关的药物相互作用。作为一种保守的方法,他们还应该申请 PAXLOVID。

表 1 (第 5.2 节)和表 2 中列出的药品是一个指南,并不被视为可能与 PF-07321332/利托那韦相互作用的所有可能药品的完整列表。医疗保健提供者应查阅适当的参考资料以获得全面的信息。

表 2:与其他医药产品的相互作用和其他形式的相互作用

药品类 α 1-肾上腺素能受体拮抗剂	类内药品 (AUC 变化, Cmax 变化)	临床评论增加阿夫唑嗪的
	↑ Alfuzosin	血浆浓度可能导致严重的低血压,因此是禁忌的(见第 5.2 节)。
苯丙胺衍生物	↑苯丙胺	作为抗逆转录病毒药物给药的利托那韦可能会抑制 CYP2D6,因此预计会增加苯丙胺及其衍生物的血浆浓度。当这些药物与 PAXLOVID 共同给药时,建议仔细监测不良反应。
止痛药	<p>↑丁丙诺啡 (57%, 77%), ↑去甲丁丙诺啡 (33%, 108%)</p> <p>↑哌替啶, ↑吡罗昔康, ↑丙氧芬</p> <p>↑芬太尼</p> <p>↓美沙酮 (36%, 38%)</p> <p>↓吗啡</p>	<p>丁丙诺啡及其活性代谢物血浆水平的升高不会导致阿片类药物耐受患者群体发生临床上显着的药效学变化。</p> <p>因此,当两者一起给药时,可能不需要调整丁丙诺啡的剂量。</p> <p>去甲哌替啶、吡罗昔康和丙氧芬的血浆浓度升高可能导致严重的呼吸抑制或血液学异常(见第 5.2 节)。</p> <p>作为药代动力学增强剂给药的利托那韦会抑制 CYP3A4,因此预计会增加芬太尼的血浆浓度。当芬太尼与利托那韦同时给药时,建议仔细监测治疗和不良反应(包括呼吸抑制)。</p> <p>由于葡萄糖醛酸化的诱导,当与作为药代动力学增强剂给药的利托那韦共同给药时,可能需要增加美沙酮剂量。应根据患者对美沙酮治疗的临床反应考虑调整剂量。</p> <p>由于作为药代动力学增强剂共同给药的利托那韦诱导葡萄糖醛酸化,吗啡水平可能会降低。</p>
抗心绞痛	↑雷诺嗪	由于利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,预计雷诺嗪的浓度会增加。与雷诺嗪同时给药是禁忌的(见第 5.2 节)。
抗心律失常药	↑胺碘酮、↑决奈达隆、↑氟卡尼、↑普罗帕酮、↑奎尼丁	利托那韦的共同给药可能导致胺碘酮、决奈达隆、氟卡尼、普罗帕酮和奎尼丁的血浆浓度升高,并且

表 2:与其他医药产品的相互作用和其他形式的相互作用

医药品类	类内药品 (AUC 变化, Cmax 改变)	临床评论
	↑地高辛	因此禁忌 (见第 5.2 节)。 这种相互作用可能是由于作为药代动力学增强剂给药的利托那韦改变了 P-gp 介导的地高辛流出。
平喘药	↓茶碱 (43%, 32%)	由于 CYP1A2 的诱导作用,与利托那韦合用时需要。
抗癌剂	↑阿法替尼 ↑Abemaciclib ↑阿帕他胺 ↑色瑞替尼 ↑达沙替尼、↑尼罗替尼、↑长春新碱、↑长春碱 ↑恩科拉非尼	<p>由于乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 和利托那韦的急性 P-gp 抑制作用,血清浓度可能会升高。AUC 和 Cmax 增加的程度取决于利托那韦给药的时间。阿法替尼与 PAXLOVID 一起给药时应谨慎 (参见阿法替尼 SmPC)。监测与阿法替尼相关的 ADR。</p> <p>由于利托那韦对 CYP3A4 的抑制作用,血清浓度可能会升高。应避免 abemaciclib 和 PAXLOVID 的共同给药。如果判断这种联合给药是不可避免的,请参考 abemaciclib SmPC 的剂量调整建议。监测与 abemaciclib 相关的 ADR。</p> <p>Apalutamide 是一种中度至强 CYP3A4 诱导剂,这可能导致 PF 07321332/ritonavir 的暴露减少和病毒学反应的潜在丧失。此外,当与利托那韦共同给药时,阿帕鲁胺的血清浓度可能会增加,从而导致严重不良事件的发生,包括癫痫发作。</p> <p>不推荐 PAXLOVID 与阿帕他胺同时使用。</p> <p>由于利托那韦对 CYP3A 和 P-gp 的抑制作用,色瑞替尼的血清浓度可能会升高。色瑞替尼与 PAXLOVID 的给药应谨慎。有关剂量调整建议,请参阅色瑞替尼 SmPC。</p> <p>监测与色瑞替尼相关的不良反应。</p> <p>当与利托那韦共同给药时,血清浓度可能会增加,从而导致不良事件发生率增加的可能性。</p> <p>当与利托那韦共同给药时,encorafenib 的血清浓度可能会增加,这可能会增加</p>

表 2:与其他医药产品的相互作用和其他形式的相互作用

医药品类	类内药品 (AUC 变化, Cmax 改变)	临床评论
	<p>↑福斯塔替尼</p> <p>↑依鲁替尼</p> <p>医起记录网 (www.17jilu.com) - 与您分享</p> <p>↑来那替尼</p> <p>↑威尼托克</p>	<p>毒性,包括严重不良事件的风险,例如 QT 间期延长。应避免同时服用恩科拉非尼和利托那韦。如果认为获益大于风险并且必须使用利托那韦,则应仔细监测患者的安全性。</p> <p>fostamatinib 与利托那韦的共同给药可能会增加 fostamatinib 代谢物 R406 的暴露,导致剂量相关的不良事件,例如</p> <p>肝毒性、中性粒细胞减少、高血压或腹泻。如果发生此类事件,请参阅 fostamatinib SmPC 以获取减少剂量的建议。</p> <p>由于利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,伊布替尼的血清浓度可能会增加,从而导致毒性风险增加,包括肿瘤溶解综合征的风险。应避免伊布替尼和利托那韦的共同给药。如果认为获益大于风险并且必须使用利托那韦,则将依鲁替尼剂量减少至 140 mg,并密切监测患者的毒性。</p> <p>由于利托那韦对 CYP3A4 的抑制作用,血清浓度可能会升高。由于包括肝毒性在内的严重和/或危及生命的潜在反应(见第 5.2 节),禁忌将来那替尼与 PAXLOVID 同时使用。</p> <p>由于利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,血清浓度可能会增加,从而导致在剂量开始时和剂量增加阶段发生肿瘤溶解综合征的风险增加(参见第 5.2 节并参考维奈托克 SmPC)。</p> <p>对于已完成启动阶段并每天服用稳定维奈托克剂量的患者,当与强 CYP3A 抑制剂一起使用时,将维奈托克剂量减少至少 75% (有关给药说明,请参阅维奈托克 SmPC)。</p>
抗凝剂	↑利伐沙班 (153%, 53%) 抑制 CYP3A 和 P-gp 导致	增加利伐沙班的血浆水平和药理学作用,这可能导致出血风险增加。因此,不建议接受利伐沙班治疗的患者使用利托那韦。

表 2:与其他医药产品的相互作用和其他形式的相互作用

医药品类	类内药品 (AUC 变化, Cmax 变化)	临床评论
	↑ Vorapaxar 华法林, ↑ ↓ S-华法林 (9%,9%) , ↓ ↔ R-华法林 (33%)	由于利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,血清浓度可能会升高。不推荐 vorapaxar 与 PAXLOVID 的共同给药 (参考 vorapaxar SmPC)。 CYP1A2 和 CYP2C9 的诱导导致 R-华法林水平降低,而当与利托那韦共同给药时,对 S-华法林的药代动力学影响很小。R-华法林水平降低可能导致抗凝作用降低,因此建议在与华法林联合给药时监测抗凝参数 利托那韦。
抗惊厥药	卡马西平 ↓双丙戊酸钠、拉莫三嗪、苯妥英钠	卡马西平是强 CYP3A4 诱导剂,这可能导致 PF-07321332 和利托那韦的暴露减少,并可能导致病毒学反应丧失。 卡马西平与 PAXLOVID 的同时使用是禁忌的 (见第 5.2 节)。 作为药代动力学增强剂给药的利托那韦通过 CYP2C9 和葡萄糖醛酸化诱导氧化,因此预计会降低抗惊厥药的血浆浓度。当这些药物与利托那韦共同给药时,建议仔细监测血清水平或治疗效果。苯妥英可能会降低利托那韦的血清水平。
抗抑郁药	↑阿米替林、氟西汀、丙咪嗪、去甲替林、帕罗西汀、舍曲林 ↑地昔帕明 (145%, 22%)	作为抗逆转录病毒药物给药的利托那韦可能会抑制 CYP2D6,因此预计会增加丙咪嗪、阿米替林、去甲替林、氟西汀、帕罗西汀或舍曲林的浓度。 当这些药物与抗逆转录病毒剂量的利托那韦同时给药时,建议仔细监测治疗和不良反应 (见第 5.4 节)。 2-羟基代谢物的 AUC 和 Cmax 分别降低了 15% 和 67%。当与利托那韦合用时,建议减少地昔帕明的剂量。

表 2:与其他医药产品的相互作用和其他形式的相互作用

医药品类	类内药品 (AUC 变化, Cmax 变) ↑秋水	临床评论与利托那韦合用时,
抗痛风	仙素	秋水仙碱的浓度预计会增加。在接受秋水仙碱和利托那韦 (CYP3A4 和 P-gp 抑制) 治疗的患者中,已有危及生命和致命的药物相互作用的报道。 秋水仙碱与 PAXLOVID 的同时使用是禁忌的 (见 5.2 节)。
抗组胺药	↑非索非那定 ↑氯雷他定	当作为药代动力学增强剂给药时,利托那韦可能会改变 P-gp 介导的非索非那定流出,从而导致非索非那定的浓度增加。 作为药代动力学增强剂给药的利托那韦会抑制 CYP3A, 因此预计会增加氯雷他定的血浆浓度。当氯雷他定与利托那韦合用时,建议仔细监测治疗效果和不良反应。
抗感染药	↑夫西地酸 ↑利福布汀 (4 倍、2.5 倍) ↑ 25-O-脱乙酰基利福布汀代谢物 (38 倍、16 倍) 利福平 ↓伏立康唑 (39%, 24%) ↑酮康唑 (3.4 倍, 55%) ↑伊曲康唑, ↑红霉素	利托那韦的共同给药可能导致夫西地酸和利托那韦的血浆浓度升高,因此是禁忌的 (见第 5.2 节)。 由于利福布汀 AUC 大幅增加,当与利托那韦作为药代动力学增强剂共同给药时,可能需要将利福布汀剂量减少至 150 mg,每周 3 次。 利福平是强 CYP3A4 诱导剂,这可能导致 PF-07321332/利托那韦的暴露减少和病毒学反应的潜在丧失。利福平与 PAXLOVID 的同时使用是禁忌的 (见第 5.2 节)。 应避免将伏立康唑和利托那韦作为药代动力学增强剂同时给药,除非对患者的获益/风险评估证明使用伏立康唑是合理的。 利托那韦抑制 CYP3A 介导的酮康唑代谢。由于胃肠道和肝脏不良反应的发生率增加,与利托那韦合用时应考虑减少酮康唑的剂量。 作为药代动力学增强剂给药的利托那韦会抑制 CYP3A4, 因此预计会增加血浆

表 2:与其他医药产品的相互作用和其他形式的相互作用

医药品类	类内药品 (AUC 变化, Cmax 改变)	伊曲康唑和红霉素的临床评 论浓度。当红霉素或伊曲康唑与利托那韦合用时, 建议仔细监测治疗和不良反应。
	<p>↓阿托伐醌</p> <p>↑贝达喹啉</p> <p>医起记录网 (www.17jilu.com) - 与您分享</p> <p>德拉马尼德</p> <p>↑克拉霉素 (77%, 31%), ↓ 14-OH 克拉霉素代谢物 (100%, 99%)</p>	<p>作为药代动力学增强剂给药的利托那韦会诱导葡萄糖醛酸化,因此预计会降低阿托伐醌的血浆浓度。</p> <p>当阿托伐醌与利托那韦合用时,建议仔细监测血清水平或治疗效果。</p> <p>没有仅与利托那韦相互作用的研究。由于贝达喹啉相关不良事件的风险,应避免共同给药。如果获益大于风险,则必须谨慎使用贝达喹啉和利托那韦。建议更频繁地进行心电图监测和转氨酶监测 (参见贝达喹啉产品特性摘要)</p> <p>没有仅与利托那韦相互作用的研究。在 delamanid 100 mg 每天两次和洛匹那韦/利托那韦 400/100 mg 每天两次持续 14 天的健康志愿者药物相互作用研究中, delamanid 代谢物 DM-6705 的暴露量增加了 30%。由于与 DM-6705 相关的 QTc 延长风险,如果认为有必要将 delamanid 与利托那韦共同给药,建议在整个 delamanid 治疗期间非常频繁地监测心电图 (参见第 4.4 节并参阅 delamanid 产品特性摘要)。</p> <p>由于克拉霉素的治疗窗较大,肾功能正常的患者无需减少剂量。每天大于 1 g 的克拉霉素剂量不应与作为药代动力学增强剂给药的利托那韦共同给药。对于肾功能不全的患者,应考虑减少克拉霉素剂量:对于肌酐清除率 30 至 60 毫升/分钟的患者,剂量应减少 50%,对于肌酐清除率低于 30 毫升/分钟的患者,剂量应减少减少了 75%。</p>

表 2:与其他医药产品的相互作用和其他形式的相互作用

医药品类	类内药品 (AUC 变化, Cmax 改变)	临床评论
	磺胺甲恶唑/甲氧苄啶环	在同时使用利托那韦治疗期间,不必改变磺胺甲恶唑/甲氧苄啶的剂量。
抗HIV蛋白酶抑制剂	<p>↑安普那韦 (64%,5倍)</p> <p>↑阿扎那韦 (86%,11倍)</p> <p>↑地瑞那韦 (14倍)</p> <p>↑Fosamprenavir (2.4 倍、11 倍) 以 amprenavir 测量)</p>	<p>由于 CYP3A4 抑制,利托那韦会增加安普那韦的血清水平。如需更多信息,医生应参阅安普那韦的产品特性摘要。</p> <p>由于 CYP3A4 抑制,利托那韦增加阿扎那韦的血清水平。如需更多信息,医生应参阅阿扎那韦的产品特性摘要。</p> <p>由于 CYP3A 抑制,利托那韦会增加地瑞那韦的血清水平。 达芦那韦必须与利托那韦一起服用,以确保其治疗效果。如需更多信息,请参阅地瑞那韦的产品特性摘要。</p> <p>由于 CYP3A4 抑制,利托那韦增加安普那韦 (来自福沙那韦) 的血清水平。 福沙那韦必须与利托那韦一起服用,以确保其治疗效果。 如需更多信息,医生应参阅福沙那韦的产品特性摘要。</p>
抗艾滋	<p>↑依法韦仑 (21%)</p> <p>↑马拉维洛克 (161%, 28%)</p> <p>↓拉替拉韦 (16%, 1%)</p> <p>↓齐多夫定 (25%, ND)</p>	<p>当依法韦仑与利托那韦合用时,观察到更高频率的不良反应 (例如,头晕、恶心、感觉异常)和实验室异常 (升高的肝酶)。</p> <p>由于 CYP3A 抑制,利托那韦增加马拉韦罗的血清水平。 马拉韦罗可以与利托那韦一起使用以增加马拉韦罗的暴露量。欲了解更多信息,请参阅 maraviroc 的产品特性摘要。</p> <p>利托那韦和拉替拉韦的共同给药导致拉替拉韦水平轻微降低</p> <p>利托那韦可能诱导齐多夫定的葡萄糖醛酸化,导致齐多夫定的水平略有下降。不需要改变剂量。</p>
抗精神病药	↑氯氮平, ↑匹莫齐特	利托那韦的共同给药可能导致氯氮平或匹莫齐特的血浆浓度增加,因此是禁忌的 (见第 5.2 节)。

表 2:与其他医药产品的相互作用和其他形式的相互作用

医药品类	类内药品 (AUC 变化, Cmax 改变)	临床评论
	↑氟哌啶醇, ↑利培酮, ↑硫利达嗪 ↑鲁拉西酮 ↑喹硫平	利托那韦可能会抑制 CYP2D6, 因此预计会增加氟哌啶醇、利培酮和甲硫哒嗪的浓度。当这些药物与抗逆转录病毒剂量的利托那韦同时给药时, 建议仔细监测治疗和不良反应。 由于利托那韦对 CYP3A 的抑制作用, 预计鲁拉西酮的浓度会增加。伴随的 鲁拉西酮给药是禁忌 (见第 5.2 节)。 由于利托那韦对 CYP3A 的抑制作用, 预计喹硫平的浓度会增加。PAXLOVID 和喹硫平的同时给药是禁忌的, 因为它可能会增加喹硫平相关的毒性 (见 5.2 节)。
β ₂ -激动剂 (长效) ↑沙美特罗		利托那韦抑制 CYP3A4, 因此预计沙美特罗的血浆浓度会显著增加。 因此, 不推荐同时使用。
钙通道拮抗剂	↑氨氯地平, ↑地尔硫卓, ↑硝苯地平	作为药代动力学增强剂或作为抗逆转录病毒药物给药的利托那韦会抑制 CYP3A4, 因此预计会增加钙通道拮抗剂的血浆浓度。当这些药物与利托那韦同时给药时, 建议仔细监测治疗和不良反应。
内皮素拮抗剂 ↑波生坦	↑里奥西瓜	波生坦和利托那韦的共同给药可能会增加稳态波生坦最大浓度(Cmax)和曲线下面积 (AUC)。 由于利托那韦对 CYP3A 和 P-gp 的抑制作用, 血清浓度可能会升高。不推荐将 riociguat 与 PAXLOVID 合用 (参见 riociguat SmPC) 。
麦角衍生物	↑双氢麦角胺、↑麦角新碱、↑麦角胺、↑甲麦角新碱	利托那韦的共同给药可能会导致麦角衍生物的血浆浓度增加, 因此是禁忌的 (见第 5.2 节)

表 2:与其他医药产品的相互作用和其他形式的相互作用

医药品类	类内药品 (AUC 变化, Cmax 变化)	临床评论
HCV直接作用 抗病毒物质	↑ Glecaprevir/pibrentasvir	由于利托那韦抑制 P-gp、BCRP 和 OATP1B,血清浓度可能会升高。不推荐 glecaprevir/pibrentasvir 和 PAXLOVID 同时给药,因为与 glecaprevir 暴露增加相关的 ALT 升高风险增加。
HMG Co-A还原酶	↑阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀	<p>高度依赖于 CYP3A 代谢的 HMG-CoA 还原酶抑制剂,如洛伐他汀和辛伐他汀,当与作为抗逆转录病毒药物或药代动力学增强剂给药的利托那韦共同给药时,预计血浆浓度会显著增加。由于增加的洛伐他汀和辛伐他汀浓度可能使患者易患肌病,包括横纹肌溶解症,因此这些药物与利托那韦的组合是禁忌的(见第 5.2 节)。阿托伐他汀的代谢对 CYP3A 的依赖性较低。</p> <p>虽然瑞舒伐他汀的消除不依赖于 CYP3A,但据报道,与利托那韦合用会增加瑞舒伐他汀的暴露量。这种相互作用的机制尚不清楚,但可能是转运蛋白抑制的结果。当与作为药代动力学增强剂或作为抗逆转录病毒药物给药的利托那韦一起使用时,应给予尽可能低的阿托伐他汀或瑞舒伐他汀剂量。普伐他汀和氟伐他汀的代谢不依赖于 CYP3A,预计不会与利托那韦发生相互作用。如果需要使用 HMG-CoA 还原酶抑制剂进行治疗,建议使用普伐他汀或氟伐他汀。</p>
荷尔蒙避孕药 ↓乙炔雌二醇 (40%,	32%)	由于乙炔雌二醇浓度降低,当作为抗逆转录病毒药物或药代动力学增强剂给药时,应考虑同时使用屏障或其他非激素避孕方法和利托那韦。利托那韦可能会改变子宫出血情况并降低含雌二醇避孕药的有效性。

表 2:与其他医药产品的相互作用和其他形式的相互作用

医药品类	类内药品 (AUC 变化, Cmax 变化) ↑环孢	临床评论
免疫抑制剂	素 ↑他克莫司 ↑依维莫司	作为药代动力学增强剂或作为抗逆转录病毒药物给药的利托那韦可抑制 CYP3A4,因此预计会增加环孢菌素、他克莫司或依维莫司的血浆浓度。当这些药物与利托那韦同时给药时,建议仔细监测治疗和不良反应。
调脂剂 ↑洛米他派		CYP3A4 抑制剂增加洛米他派的暴露,强抑制剂增加暴露约 27 倍。由于利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,预计洛米他派的浓度会增加。PAXLOVID 与洛米他派的同时使用是禁忌的(见洛美他派的处方信息)(见第 5.2 节)。
磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制剂	<p>↑Avanafil (13倍、2.4倍)</p> <p>↑西地那非 (11倍、4倍)</p> <p>↑他达拉非 (124%, ↔)</p> <p>↑伐地那非 (49倍、13倍)</p>	<p>avanafil 与 PAXLOVID 的同时使用是禁忌的(见第 5.2 节)。</p> <p>将西地那非与作为抗逆转录病毒药物或作为药代动力学增强剂的利托那韦同时使用治疗勃起功能障碍应谨慎,在任何情况下西地那非的剂量在 48 小时内不应超过 25 毫克。西地那非与 PAXLOVID 的同时使用在肺动脉高压患者中是禁忌的(见第 5.2 节)。</p> <p>将他达拉非与利托那韦作为抗逆转录病毒药物或作为药代动力学增强剂联合使用治疗勃起功能障碍时应谨慎,每 72 小时减量至不超过 10 mg 他达拉非,同时加强对不良反应的监测。</p> <p>伐地那非与 PAXLOVID 的同时使用是禁忌的(见第 5.2 节)。</p>
镇静剂/催眠剂	<p>↑氯拉西泮、↑地西泮、↑艾司唑仑、↑氟拉西泮、↑口服和肠胃外咪达唑仑</p>	<p>利托那韦的共同给药可能导致氯拉西泮、地西泮、艾司唑仑和氟拉西泮的血浆浓度升高,因此是禁忌的(见第 5.2 节)。</p> <p>咪达唑仑通过 CYP3A4 广泛代谢。与 PAXLOVID 共同给药可能导致咪达唑仑浓度大幅增加。</p> <p>预计咪达唑仑的血浆浓度会显着升高</p>

表 2:与其他医药产品的相互作用和其他形式的相互作用

医药品类	类内药品 (AUC 变化, Cmax 改变)	临床评论
	<p>↑三唑仑 (>20倍,87%)</p> <p>↓哌替啶 (62%, 59%), ↑去甲哌替啶代谢物 (47%, 87%)</p> <p>↑阿普唑仑 (2.5倍,↔)</p> <p>↑丁螺环酮</p>	<p>口服咪达唑仑。因此,PAXLOVID 不应与口服给予的咪达唑仑共同给药 (见第 5.2 节),而 PAXLOVID 和胃肠外咪达唑仑的共同给药应谨慎使用。来自胃肠外咪达唑仑与其他蛋白酶抑制剂同时使用的的数据表明咪达唑仑血浆水平可能增加 3-4 倍。如果 PAXLOVID 与胃肠外咪达唑仑同时给药,则应在重症监护病房 (ICU) 或类似环境中进行,以确保在出现呼吸抑制和/或长时间镇静的情况下进行密切的临床监测和适当的医疗管理。应考虑调整咪达唑仑的剂量,尤其是当给予多于单次剂量的咪达唑仑时。</p> <p>利托那韦的共同给药可能会导致三唑仑的血浆浓度升高,因此是禁忌的 (见第 5.2 节)</p> <p>哌替啶和利托那韦的使用是禁忌的,因为代谢物去甲哌替啶的浓度增加,它具有镇痛和中枢神经系统兴奋剂活性。升高的去甲哌替啶浓度可能会增加中枢神经系统效应 (如癫痫发作) 的风险 (见第 5.2 节)。</p> <p>引入利托那韦后,阿普唑仑的代谢受到抑制。</p> <p>当阿普唑仑与作为抗逆转录病毒药物或作为药代动力学增强剂给药的利托那韦共同给药时,在开始阿普唑仑代谢诱导之前的最初几天需要谨慎。</p> <p>作为药代动力学增强剂或作为抗逆转录病毒药物给药的利托那韦会抑制 CYP3A,因此预计会增加丁螺环酮的血浆浓度。当丁螺环酮与利托那韦同时给药时,建议仔细监测治疗和不良反应。</p>
安眠剂	↑唑吡坦 (28%, 22%)	唑吡坦和利托那韦可同时使用,并仔细监测过度镇静作用。

表 2:与其他医药产品的相互作用和其他形式的相互作用

医药品类	类内药品 (AUC 变化, Cmax 变化) ↓	临床评论
戒烟	安非他酮 (22%、21%)	安非他酮主要由 CYP2B6 代谢。安非他酮与重复剂量的利托那韦同时给药预计会降低安非他酮水平。这些影响被认为代表安非他酮代谢的诱导。然而,由于利托那韦也被证明在体外抑制 CYP2B6,因此不应超过安非他酮的推荐剂量。与长期服用利托那韦相比,短期服用低剂量利托那韦 (200 毫克,每天两次,连续 2 天)后与安非他酮没有显著相互作用,这表明安非他酮浓度的降低可能在开始服用后几天开始利托那韦共同给药。
类固醇	吸入、注射或鼻内给药丙酸氟替卡松、布地奈德、去炎松 ↑地塞米松 ↑泼尼松龙 (28%, 9%)	<p>在接受利托那韦和吸入或鼻内丙酸氟替卡松治疗的患者中,已报告了包括库欣综合征和肾上腺抑制(血浆皮质醇水平降低 86%)在内的全身性皮质类固醇效应;其他由 CYP3A 代谢的皮质类固醇,例如布地奈德和曲安奈德,也会产生类似的效果。因此,不推荐同时服用作为抗逆转录病毒药物或药代动力学增强剂的利托那韦和这些糖皮质激素,除非治疗的潜在益处超过全身性皮质类固醇作用的风险。应考虑减少糖皮质激素的剂量,同时密切监测局部和全身效应,或改用糖皮质激素,它不是 CYP3A4 的底物(例如,倍氯米松)。</p> <p>此外,在停用糖皮质激素的情况下,可能需要在较长时间内逐步减少剂量。</p> <p>作为药代动力学增强剂或作为抗逆转录病毒药物给药的利托那韦会抑制 CYP3A,因此预计会增加地塞米松的血浆浓度。当地塞米松与利托那韦同时给药时,建议仔细监测治疗和不良反应。</p> <p>建议在以下情况下仔细监测治疗和不良反应</p>

表 2:与其他医药产品的相互作用和其他形式的相互作用

医药品类	类内药品 (AUC 变化, Cmax 改变)	临床评论
		泼尼松龙与利托那韦同时给药。利托那韦 4 天和 14 天后,代谢物泼尼松龙的 AUC 分别增加了 37% 和 28%。
甲状腺激素替代疗法	左旋甲状腺素	据报道,上市后案例表明含有利托那韦的产品与左旋甲状腺素之间存在潜在的相互作用。至少在开始和/或结束利托那韦治疗后的第一个月,应监测接受左甲状腺素治疗的患者的促甲状腺激素 (TSH)。

缩写:ATL=丙氨酸转氨酶。一个。参见第 6 节,与 PF-07321332/ritonavir 进行的相互作用研究。

5.5 怀孕和哺乳

有生育能力的女性

没有关于在怀孕期间使用 PAXLOVID 来告知不良发育结果的药物相关风险的人类数据;有生育能力的女性在用 PAXLOVID 治疗期间应避免怀孕。

使用利托那韦可能会降低复方激素避孕药的疗效。应建议使用复方激素避孕药的患者在用 PAXLOVID 治疗期间使用一种有效的替代避孕方法或一种额外的避孕屏障方法,直到停止 PAXLOVID 后的一个月经周期(见第 5.4 节)。

[医起记录网 \(www.17jilu.com\)](http://www.17jilu.com) - 与您分享

怀孕

没有关于孕妇使用 PF-07321332 的数据。PF-07321332 的动物数据显示有生殖毒性(见第 6 节)。

与基于人口的出生缺陷监测系统中观察到的比率相比,大量孕妇在怀孕期间接触利托那韦表明出生缺陷率没有增加。

然而,利托那韦的动物数据显示有生殖毒性(见第 6 节)。

怀孕期间和未采取避孕措施的育龄妇女不推荐使用 PAXLOVID。

哺乳

没有关于在母乳喂养中使用 PAXLOVID 的人类数据。

尚不清楚 PF-07321332 是否存在于人乳或动物乳汁中,它对母乳喂养的新生儿/婴儿的影响或对产奶量的影响也不得而知。有限公布的数据报告说,利托那韦存在于人乳中。没有关于利托那韦对母乳喂养的新生儿/婴儿的影响或该药物对产奶量的影响的信息。不能排除对新生儿/婴儿的风险。用 PAXLOVID 治疗期间应中断哺乳。

生育力

没有关于 PAXLOVID 对生育力影响的人类数据。

没有关于 PF-07321332 对生育能力影响的人类数据。PF-07321332 对大鼠的生育能力没有影响(见第 6 节)。

没有关于利托那韦对生育能力影响的人类数据。利托那韦对大鼠的生育能力没有影响。

5.6 不兼容 _____

不适用。

5.7 过量 _____

用 PAXLOVID 过量治疗应包括一般支持措施,包括监测生命体征和观察患者的临床状态。 PAXLOVID 过量没有特异性解毒剂。

5.8 保质期 _____

12个月。

5.9 储存条件 _____

不要冷藏或冷冻。请勿储存在 25 °C 以上

5.10 处置的特殊预防措施 _____

无特殊处置要求。

应根据当地要求处置任何未使用的医药产品或废料。

5.11 辅料清单 _____

PF-07321332

医起记录网 (www.17jilu.com) - 与您分享

平板核心:

微晶纤维素
乳糖一水合物
交联羧甲基纤维素钠
胶体二氧化硅
硬脂富马酸钠

薄膜外套:

羟丙基甲基纤维素
二氧化钛
聚乙二醇
氧化铁红

利托那韦

平板核心:

共聚维酮
失水山梨糖醇桂冠
胶体无水二氧化硅
无水磷酸氢钙
硬脂富马酸钠

薄膜外套:

羟丙甲纤维素
二氧化钛
聚乙二醇
羟丙基纤维素
滑石
胶体无水二氧化硅
聚山梨酯80

6. 其他信息

•不良影响

安全概况摘要

在 PAXLOVID (PF-07321332/利托那韦 300 mg/100 mg) 治疗期间,每 12 小时一次,持续 5 天和最后一次给药后 34 天内,最常报告的不良反应是味觉障碍 (4.8%)、腹泻 (3.9%) 和呕吐 (1.3%)。

不良反应汇总表

表 3 中的不良反应按系统器官分类和频率列出如下。频率定义如下: 非常常见 ($\geq 1/10$); 常见 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$); 不常见 ($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$); 罕见 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1000$); 未知 (无法根据可用数据估计频率)。

表 3a: PAXLOVID 的不良反应

系统器官类	频率类别	不良反应
神经系统疾病	常见的	味觉障碍
肠胃疾病	常见的	腹泻、呕吐

利托那韦的不良反应

在下面列出的慢性 HIV 感染的情况下,与更高剂量和更长时间使用相对应的不良反应的类型、严重性和频率可能不适用于在 PAXLOVID 的 5 天内使用利托那韦。通过上市后监测确定了频率未知的事件

表 3b: 利托那韦的不良反应

成人患者临床研究和上市后的不良反应		
系统订单类	频率不良反应	
血液和淋巴系统疾病	常见的	白细胞减少、血红蛋白减少、中性粒细胞减少、嗜酸性粒细胞增多、血小板减少
	不常见 中性粒细胞增多	
免疫系统疾病	常见的	超敏反应,包括荨麻疹和面部水肿。
	稀有的	过敏反应
代谢和营养障碍	常见的	高胆固醇血症、高甘油三酯血症、痛风、水肿和外周水肿、脱水 (通常伴有胃肠道症状)
	不常见的糖尿病	
	稀有的	高血糖症
神经系统疾病	非常常见 味觉障碍、口腔和周围感觉异常、头痛、头晕、周围神经病变	
	常见的	失眠、焦虑、意识模糊、注意力不集中、晕厥、癫痫发作
眼睛疾病	常见的	模糊的视野
心脏疾病	不常见的心肌梗塞	

成人患者临床研究和上市后的不良反应		
系统订单类	频率不良反应	
血管疾病	常见的	高血压、低血压包括直立性低血压、外周发冷
呼吸系统、胸腔和纵隔疾病	非常常见的咽炎、口咽痛、咳嗽	
肠胃疾病	非常常见的腹痛（上腹痛和下腹痛）、恶心、腹泻（包括严重的电解质失衡）、呕吐、消化不良	
	常见的	厌食、胀气、口腔溃疡、消化道出血、胃食管反流病、胰腺炎
肝胆疾病	常见的	肝炎（包括 AST、ALT 升高、GGT）、血胆红素升高（包括黄疸）
皮肤和皮下组织疾病	非常常见的瘙痒、皮疹（包括红斑和斑丘疹）	
	常见的	粉刺
	稀有的	Stevens Johnson 综合征, 中毒性表皮坏死松解症 (TEN)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	非常常见的关节痛和背痛	
	常见的	肌炎、横纹肌溶解、肌痛、肌病/CPK 升高
肾脏和泌尿系统疾病	常见的	排尿增加、肾功能损害（如少尿、肌酐升高）
	罕见	急性肾功能衰竭
	未知	肾结石
生殖系统和乳房疾病	常见的	月经过多
一般疾病和给药部位情况	非常常见的疲劳, 包括乏力、潮红、感觉热的	
	常见的	发烧、体重下降
调查	常见的	淀粉酶增加, 游离甲状腺素和总甲状腺素减少
	不常见 葡萄糖增加, 镁增加, 碱性磷酸酶增加	

利托那韦部分不良反应的描述

肝转氨酶升高超过上限或正常值的五倍、临床肝炎和黄疸发生在单独接受利托那韦或与其他抗逆转录病毒药物联合治疗的患者中。

代谢参数

在抗逆转录病毒治疗期间,体重和血脂和葡萄糖水平可能会增加。

在开始联合抗逆转录病毒治疗 (ART) 时具有严重免疫缺陷的 HIV 感染患者中,可能会出现对无症状或残留机会性感染的炎症反应。自身免疫性疾病 (如格雷夫斯病和自身免疫性肝炎)也有报道;然而,报告的发病时间变化更大,可能发生在治疗开始后数月。

在接受利托那韦治疗的患者中观察到胰腺炎,包括出现高甘油三酯血症的患者。在某些情况下,已经观察到死亡事件。患有晚期 HIV 疾病的患者可能存在甘油三酯升高和胰腺炎的风险。

骨坏死病例已有报道,特别是在具有普遍公认的危险因素、晚期 HIV 疾病或长期接受联合抗逆转录病毒疗法 (ART) 的患者中。

这种情况的频率是未知的。

报告疑似不良反应

药品获批后报告疑似不良反应很重要。它允许持续监测药品的利益/风险平衡。要求医疗保健专业人员通过[附录V](#)中列出的国家报告系统报告任何疑似不良反应。

相关药理特性总结

作用机制

PF-07321332 是冠状病毒 3C 样 (3CL) 蛋白酶 (包括 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶)的拟肽抑制剂。抑制 3CL 蛋白酶使蛋白质不能加工多蛋白前体,从而阻止病毒复制。

Ritonavir 抑制 CYP3A 介导的 PF-07321332 代谢,从而增加 PF-07321332 的血浆浓度。

医起记录网 (www.17jilu.com) - 与您分享

抗病毒活性

在药物暴露 3 天后, PF-07321332 表现出抗 SARS-CoV-2 感染 dNHBE 细胞的抗病毒活性,dNHBE 细胞是原代人肺泡上皮细胞系 (EC50 值为 61.8 nM, EC90 值为 181 nM)。PF-07321332 对属于 Alpha (B.1.1.7)、Beta (B.1.351)、Gamma (P.1)、Delta (B.1.617.2) Lambda (C.37) 变体。Beta (B.1.351) 变体是最不敏感的测试变体,与 USA-WA1/2020 分离株相比,其敏感性降低了大约 4 倍。

没有关于针对 Omicron 变体的抗病毒活性的可用体外数据。

耐药性 目前没

有关于 PF-07321332 对 SARS-CoV-2 的抗病毒耐药性的信息。在细胞培养和临床研究中评估 SARS-CoV-2 对 PF-07321332 耐药性的选择的研究尚未完成。目前只有小鼠肝炎病毒 (MHV)-3CL 蛋白酶的体外耐药性选择研究可用。在细胞培养 10 代后,PF-07321332 对 MHV-3CL 蛋白酶中具有 5 个突变 (Pro55Leu,Ser144Ala,Thr129Met,Thr50Lys,Pro15Ala)的突变病毒的敏感性降低了 4.4 至 5 倍。这与 SARS-CoV-2 的相关性尚不清楚。

药效作用

心脏电生理学在 10 名健康成人的双

盲、随机、安慰剂对照、交叉研究中未观察到 PF-07321332 对 QTcF 间期的临床相关影响。该模型预测基线和利托那韦调整后的 QTcF 估计的 90% 置信区间 (CI) 上限为 1.96 ms,浓度比 PF-07321332/利托那韦 300 mg 治疗剂量后的平均稳态峰值浓度高约 4 倍/100 毫克。

药代动力学特性

已在健康参与者中研究了 PF-07321332/利托那韦的药代动力学。

利托那韦作为药代动力学增强剂与 PF-07321332 一起给药,导致 PF-07321332 的全身浓度更高。在禁食状态下的健康参与者中,单次给药 150 mg PF-07321332 的平均半衰期($t_{1/2}$)约为 2 小时,而单次给药 250 mg/100 mg 后为 7 小时。PF-07321332/ritonavir 从而支持每日两次的给药方案。

将单剂量 PF-07321332/利托那韦 250 mg/100 mg 作为口服混悬剂给药于禁食状态下的健康参与者后,血浆浓度-时间曲线下的几何平均数 (CV%) 最大浓度(C_{max})和面积 0 到最后一次测量的时间(AUClast)分别为 2.88 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (25%) 和 27.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (13%)。在 PF-07321332/利托那韦 75 mg/100 mg、250 mg/100 mg 和 500 mg/100 mg 每天两次重复给药后,稳态时全身暴露的增加似乎小于剂量正比。超过 10 天的多次给药在第 2 天达到稳态,累积量约为 2 倍。第 5 天的全身暴露与第 10 天的所有剂量相似。

吸收

单剂量口服 PF-07321332/利托那韦 300 mg/100 mg 后,几何平均值 PF-07321332 (CV%) C_{max} 和血浆浓度-时间曲线下面积从 0 到无穷大(AUCinf)为 2.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (33) 和 23.01 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (23),分别。达到 C_{max} (T_{max})的中位 (范围)时间为3.00 小时 (1.02-6.00)。算术平均数 (+SD) 末端消除半衰期为 6.1 (1.8) 小时。

单剂量口服 PF-07321332/利托那韦 300 mg/100 mg 后,几何平均利托那韦 (CV%) C_{max} 和AUCinf分别为 0.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (46) 和 3.60 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (47)。达到 C_{max} (T_{max})的中位 (范围)时间为3.98 小时 (1.48-4.20)。算术平均数 (+SD) 末端消除半衰期为 6.1 (2.2) 小时。

医起记录网 (www.17jilu.com) - 与您分享

食物对口服吸收的影响相对于服用

PF-07321332 混悬液制剂后的禁食条件,高脂肪膳食的给药会适度增加 PF-07321332 的暴露 (平均 C_{max} 增加约 15%,平均 AUClast 增加约 1.6%)与利托那韦片合用。

分配

PF-07321332 在人血浆中的蛋白结合率约为 69%。

人血浆中利托那韦的蛋白结合率约为 98-99%。

生物转化

在没有同时使用利托那韦的情况下评估 PF-07321332 的体外研究表明,PF-07321332 主要由 CYP3A4 代谢。在临床相关浓度下,PF-07321332在体外不会可逆地抑制 CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2C8 或 CYP1A2。PF-07321332 不是其他 CYP 酶的诱导剂或底物。PF-07321332 与利托那韦一起给药会抑制 PF-07321332 的代谢。在血浆中,观察到的唯一与药物相关的实体是未变化的 PF-07321332。在粪便和尿液中观察到少量氧化代谢物。

利用人肝微粒体进行的体外研究表明,细胞色素 P450 3A (CYP3A) 是参与利托那韦代谢的主要亚型,尽管 CYP2D6 也有助于氧化代谢物 M-2 的形成。

低剂量的利托那韦对其他蛋白酶抑制剂 (和其他由 CYP3A4 代谢的产物)的药代动力学产生深远影响,其他蛋白酶 HIV 抑制剂可能影响利托那韦的药代动力学。

消除

当与利托那韦一起给药时,PF-07321332 的主要消除途径是完整药物的肾脏排泄。大约 49.6% 和 35.3% 的 PF-07321332 300 mg 给药剂量分别在尿液和粪便中回收。PF-07321332 是主要的药物相关实体,具有少量由排泄物中的水解反应产生的代谢物。在血浆中,唯一可量化的药物相关实体是不变的 PF-07321332。

对放射性标记的利托那韦进行的人体研究表明,利托那韦的消除主要是通过肝胆系统;从粪便中回收了大约 86% 的放射性标记,预计其中一部分是未吸收的利托那韦。

特定人群

尚未评估基于年龄和性别的 PF-07321332/利托那韦的药代动力学。

种族或族裔群体日本参与者的全身

暴露数值上低于西方参与者,但在临床上没有显著差异。

肾功能损害患者 与无肾功能损害的健康对照

相比,PF-07321332 在轻度肾功能损害患者中的Cmax和 AUC 分别升高 30% 和 24%,在中度肾功能损害患者中升高 38% 和 87%,并且在患有严重肾功能损害的患者中,分别高出 48% 和 204%。

肝受损患者尚未在肝受损患者中评价

PF-07321332/利托那韦的药代动力学。

与 PF-07321332/利托那韦进行的相互作用研究

医起记录网 (www.17jilu.com) - 与您分享

当在人肝微粒体中单独测试 PF-07321332 时,CYP3A4 是 PF-07321332 氧化代谢的主要贡献者。利托那韦是 CYP3A 的抑制剂,可增加 PF-07321332 和其他主要由 CYP3A 代谢的药物的血浆浓度。尽管作为药代动力学增强剂与利托那韦共同给药,强抑制剂和诱导剂仍有可能改变 PF-07321332 的药代动力学。

PAXLOVID 与伊曲康唑 (CYP3A 抑制剂)和卡马西平 (CYP3A 诱导剂)的共同给药对 PF-07321332 AUC 和Cmax的影响总结于表 4 (其他药品对 PF-07321332 的影响)。

表 4:与其他医药产品的相互作用:药代动力学参数

PF-07321332 在 PF-07321332 药代动力学参数 (90% CI) 的共同给药产品比率 (与共同给药的药品组合/单独)的存

共同给药的药物产品	剂量 (时间表)		否	在下;无影响=1.00	
	并用药物 PF-07321332/ 产品利托那韦300 毫克 每天两次 (16 剂) (5 剂)	两次 300 毫克/100 毫克 每天两次 (8 剂) (5 剂)		Cmax	AUCa
卡马西平		200 毫克/100 毫克	9	56.82 (47.04, 68.62)	44.50 (33.77, 58.65)
伊曲康唑			11	118.57 (112.50, 124.97)	138.82 (129.25, 149.11)

缩写:AUC=血浆浓度-时间曲线下面积; CI=置信区间; Cmax=最大血浆浓度。

→ 对于卡马西平,AUC=AUCinf,对于伊曲康唑,AUC=AUCtau。

表 4:与其他医药产品的相互作用:药代动力学参数

PF-07321332 在联合用药的情况下b。卡马西平在第 8 天至第 15 天滴定至 300 mg,每天两次 (例如,第 1 天至第 3 天每天两次 100 mg,第 4 天至第 7 天每天两次 200 mg)。

•相关临床特性总结

PAXLOVID 的疗效基于对 EPIC-HR 的中期分析,EPIC-HR 是一项 2/3 期、随机、双盲、安慰剂对照研究,对象是非住院的有症状成人参与者,实验室确诊为 SARS-CoV-2 感染。主要终点最终分析的初步报告已经公布,并显示出一一致的疗效水平。等待最终分析的研究报告。

符合条件的参与者年龄在 18 岁及以上,至少有 1 个以下进展为严重疾病的风险因素:糖尿病、超重 (BMI > 25)、慢性肺病 (包括哮喘)、慢性肾病、当前吸烟者、免疫抑制疾病或免疫抑制治疗、心血管疾病、高血压、镰状细胞病、神经发育障碍、活动性癌症、与医学相关的技术依赖,或者无论合并症如何,均年满 60 岁。该研究排除了接种过疫苗或已知有 COVID-19 感染史的个体。

COVID-19 症状发作时间 ≤ 5 天的参与者被纳入研究。

主要疗效终点是在修改后的意向治疗 (mITT) 分析集中,在第 28 天出现 COVID-19 相关住院或因任何原因死亡的参与者的比例 (所有接受治疗且症状发作时间 ≤ 3 天的参与者在至少一次基线后访问,并且没有接受也没有预期会接受 COVID-19 治疗性 mAb 治疗)。

次要疗效终点包括在 mITT1 分析集中评估 COVID-19 住院或任何原因死亡至第 28 天 (所有接受治疗的参与者,症状发作时间 ≤ 5 天,至少进行一次基线后访视,既未接受也未接受治疗预计将接受 COVID-19 治疗性单克隆抗体治疗)。在随机化时接受或预期接受 COVID-19 治疗性单克隆抗体治疗的参与者被排除在 mITT 和 mITT1 分析之外 (8.2%)。

医起记录网 (www.17jilu.com) - 与您分享

共有 1361 名参与者被随机分配接受 PAXLOVID 或安慰剂。基线时,平均年龄为 45 岁,其中 11.4% 的参与者年龄在 65 岁及以上 (2.9% 的参与者在 75 岁及以上); 52% 为男性; 63% 是白人,5% 是黑人,48% 是西班牙裔或拉丁裔,20% 是亚裔; 63% 的参与者在研究治疗开始后 ≤ 3 天内出现症状; 79.4% 的 BMI > 25 kg/m² (36.7% 的 BMI > 30 kg/m²); 32.4% 有高血压; 12.9% 患有糖尿病; 55.6% 的参与者在基线时血清学呈阳性。平均 (SD) 基线病毒载量为 4.71 log₁₀拷贝/mL (2.78)。

总体而言,PAXLOVID 和安慰剂组之间的基线人口统计学和疾病特征是平衡的。

表 5:第 28 天 COVID-19 的进展 (住院或死亡)

有症状的成年人进展为严重疾病的风险增加; mITT 分析集

	PAXLOVID 300 毫克/100 毫克389	安慰剂385
患者人数 (%)	3 (0.8%)	27
住院或死亡患者 a (%)		(7.0%) 7.09
28 天的估计比例 [95% CI],% 0.78 (0.25, 2.39) -6.32 (-9.04, -3.59) p<0.0001		(4.92, 10.17)
相对于安慰剂的减少 [95% CI]* p 值**		

*95% 的双侧置信区间未针对多重性进行调整。针对中期分析调整多重性的 95% 双侧置信区间为 [-10.61% 至 -2.02%]。

**双侧显著性水平为 0.002。

缩写:CI=置信区间; mITT=修改后的治疗意向。随机分配到研究干预组的所有参与者,他们接受了至少 1 剂研究干预,在第 28 天至少进行了 1 次基线后访视,他们在基线时未接受或预期接受

表 5:第 28 天 COVID-19 的进展 (住院或死亡)

有症状的成年人进展为严重疾病的风险增加; mITT 分析设置 COVID-19 治疗性单克隆抗体治疗,并在 COVID-19 症状出现后 ≤ 3 天内接受治疗。

→ Covid-19 相关的住院治疗或因任何原因死亡。

PAXLOVID 组未报告死亡,而安慰剂组有 7 例死亡。

mITT1 分析被认为更能代表感兴趣的人群 (在症状出现和给药建议后 5 天内开始)。

表 6:第 28 天 COVID-19 的进展 (住院或死亡)

有症状的成年人进展为严重疾病的风险增加; mITT1 分析集

	PAXLOVID 300 mg/100 mg N=607 6	安慰剂 N=612
患者人数	(1.0%) 1.00	N=612
住院或死亡患者 a (%) 超过 28 天的估计比例 [95% 置信度], % 相对于安慰剂的减少 [95% CI] p 值	(0.45, 2.21) -5.77 (-7.92, -3.61) p<0.0001 n=256 5	41 (6.7%) 6.76 (5.03, 9.04)
血清学阴性	(2.0%) 1.98	n=272
住院或死亡患者 a (%) 超过 28 天的估计比例 [95% 置信度], % 与安慰剂的差异 [95% CI],% p 值	(0.83, 4.69) -11.45 (-15.89, -7.02) p<0.0001 n=344 1	36 (13.2%) 13.43 (9.88, 18.13)
血清学阳性	(0.3%) 0.29 (0.04,	n=332
住院或死亡患者 a (%) 超过 28 天的估计比例 [95% 置信度], % 与安慰剂的差异 [95% CI],% p 值	2.05) -1.22 (-2.66, 0.21) p=0.0947	5 (1.5%) 1.51 (0.63, 3.60)

缩写:CI=置信区间; mITT1=修改后的意向治疗分析集,包括随机分配到研究干预的所有参与者,他们至少接受了 1 剂研究干预,在第 28 天至少进行了 1 次基线后访问,他们在基线时没有接受或预计将接受 COVID-19 治疗性单克隆抗体治疗,并在 COVID-19 症状出现后 ≤ 5 天内接受治疗。

→ Covid-19 相关的住院治疗或因任何原因死亡。

PAXLOVID 组未报告死亡,而安慰剂组有 10 例死亡。

表 7:第 28 天 COVID-19 的进展 (住院或死亡)

有症状的成年人进展为严重疾病的风险增加; mITT1 患者开始治疗 > 症状出现后 3 天

	PAXLOVID 300 mg/100 mg N=218 3	安慰剂 人数=227
患者人数	(1.4%) 1.40	人数=227
住院或死亡患者 a (%) 超过 28 天的估计比例 [95% 置信度], % 相对于安慰剂的减少 [95% CI] p 值	(0.45, 4.29) -4.79 (-8.31, -1.28) 0.0076	14 (6.2%) 6.19 (3.72, 10.24)

缩写:CI=置信区间; mITT1=修改后的意向治疗分析集,包括随机分配到研究干预的所有参与者,他们至少接受了 1 剂研究干预,在第 28 天至少进行了 1 次基线后访问,他们在基线时没有接受或预计将接受 COVID-19 治疗性单克隆抗体治疗,并在 COVID-19 症状出现后 ≤ 5 天内接受治疗。

→ Covid-19 相关的住院治疗或因任何原因死亡。

mITT1 的疗效结果在包括年龄 (≥ 65 岁)和 BMI (BMI > 25 和 BMI > 30)在内的参与者亚组中是一致的。

临床前安全数据

未对 PF-07321332 与利托那韦联合进行非临床安全性研究。

毒理学

在大鼠和猴子中进行长达 1 个月的 PF-07321332 重复给药毒性研究未发现不良反应。

利托那韦在动物身上的重复剂量毒性研究确定了主要靶器官为肝脏、视网膜、甲状腺和肾脏。肝脏变化涉及肝细胞、胆道和吞噬细胞成分,并伴有肝酶的增加。在使用利托那韦进行的所有啮齿动物研究中都观察到视网膜色素上皮细胞增生和视网膜变性,但在狗中未观察到。超微结构证据表明这些视网膜变化可能继发于磷脂沉积。然而,临床试验显示没有证据表明医药产品会引起人类眼部变化。停用利托那韦后,所有甲状腺变化都是可逆的。人体临床研究表明甲状腺功能测试没有临床显著改变。

在大鼠中观察到包括肾小管变性、慢性炎症和蛋白尿在内的肾脏变化,并被认为可归因于物种特异性自发性疾病。此外,在临床试验中未发现具有临床意义的肾脏异常。

致癌作用

尚未评估 PAXLOVID 的致癌性潜能。

尚未评估 PF-07321332 的潜在致癌性。

利托那韦在小鼠和大鼠中的长期致癌性研究揭示了这些物种特有的致瘤性潜力,但被认为与人类无关。

遗传毒性

尚未评估 PAXLOVID 的潜在遗传毒性。

PF-07321332 在一系列试验中没有遗传毒性,包括细菌致突变性、使用人淋巴瘤细胞 TK6 细胞和体内大鼠微核试验的染色体畸变。

在一系列体外和体内试验中,包括使用鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌的 Ames 细菌回复突变试验、小鼠淋巴瘤试验、小鼠微核试验和染色体畸变试验,发现利托那韦对诱变或致染色体断裂活性呈阴性在人类淋巴细胞中。

生殖毒性

PF-07321332在—

项生育力和早期胚胎发育研究中,剂量高达 1000 mg/kg/天时对生育力和生殖性能没有 PF-07321332 相关影响,根据预测的人类Cmax/AUC24为12x/4.3x每天两次剂量为 300 毫克/100 毫克 PF-07321332/利托那韦。

在大鼠和兔子中评估了 PF-07321332 的潜在胚胎-胎儿毒性。PF-07321332 对大鼠胚胎胎儿发育没有相关影响,最高剂量为 1000 mg/kg/天(基于总Cmax/AUC24 的暴露边际为 16x/7.8x超过预测的人类暴露剂量300 毫克/100 毫克 PF-07321332/利托那韦,每天两次)。在兔子 EFD 研究中,在存在对母体体重变化和食物消耗的非不利、低量级影响的情况下,在 1000 mg/kg/天的最高剂量下观察到不利的 PF-07321332 相关的较低胎儿体重。这些发现在 300 mg/kg/day 的中间剂量 (10x/2.8x Cmax/AUC24超过预测的临床暴露)时不存在。

利托那韦

利托那韦对大鼠的生育能力没有影响。

在大鼠中观察到的发育毒性（胚胎致死率、胎儿体重下降和骨化延迟和内脏变化,包括睾丸下降延迟)主要发生在母体毒性剂量下。兔的发育毒性（胚胎致死率、窝产仔数减少和胎儿体重下降)发生在母体毒性剂量下。

7. 安全监测条件

该医药产品需要接受额外的监测。这将允许快速识别新的安全信息。要求医疗保健专业人员报告任何可疑的不良反应。有关报告副作用的信息,请参阅第6节。

医起记录网 (www.17jilu.com) - 与您分享