

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΟΡΟΙ ΧΡΗΣΗΣ, ΟΡΟΙ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΣΤΟΧΕΥΕΙ
ΚΑΙ ΟΡΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

ΓΙΑ ΜΗ ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΜΕΝΟ ΠΡΟΪΟΝ

PAXLOVID (PF-07321332 150 mg και ριτοναβίρη 100 mg)

ΔΙΑΘΕΣΙΜΟ ΠΡΟΣ ΧΡΗΣΗ

1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΟΣ ΧΡΗΣΗ

- **Όνομασία του φαρμακευτικού προϊόντος προς χρήση:** PAXLOVID
- **Δραστική(ές) ουσία(ες):** PF-07321332 και ριτοναβίρη
- **Φαρμακοτεχνική μορφή:** Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- **Οδός χορήγησης:** Από του στόματος χρήση
- **Περιεκτικότητα:** 150 mg PF-07321332, 100 mg ριτοναβίρης

2. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

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

[Τα στοιχεία επικοινωνίας θα προστεθούν σε εθνικό επίπεδο]

3. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

Το PAXLOVID ενδείκνυται για τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες για τους οποίους δεν απαιτείται συμπληρωματικό οξυγόνο και οι οποίοι έχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19 (βλ. παράγραφο 6).

4. ΟΡΟΙ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

5. ΟΡΟΙ ΧΡΗΣΗΣ

5.1 Δοσολογία

Το PF-07321332 πρέπει να συγχορηγείται με ριτοναβίρη. Αποτυχία της σωστής συγχορήγησης του PF-07321332 με ριτοναβίρη, θα έχει ως αποτέλεσμα τα επίπεδα του PF-07321332 στο πλάσμα να είναι ανεπαρκή για την επίτευξη της επιθυμητής θεραπευτικής δράσης.

▪ Συστάσεις χορήγησης δόσης και διάρκεια της θεραπείας

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 300 mg PF-07321332 (δύο δισκία των 150 mg) με 100 mg ριτοναβίρης (ένα δισκίο των 100 mg) τα οποία λαμβάνονται μαζί από του στόματος, κάθε δώδεκα ώρες για 5 ημέρες.

Το PAXLOVID θα πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν συντομότερα μετά από τη διάγνωση της COVID-19 και εντός 5 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.

▪ Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του PAXLOVID σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ήπια

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Μέτρια

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η δόση του PAXLOVID θα πρέπει να μειωθεί σε 150 mg/100 mg PF-07321332/ριτοναβίρης, κάθε 12 ώρες για 5 ημέρες, ώστε να αποφευχθεί η αυξημένη τοξικότητα λόγω υπερβολικής έκθεσης (αυτή η προσαρμογή της δόσης δεν έχει δοκιμαστεί κλινικά).

Η ημερήσια συσκευασία κυψέλης (blister) περιέχει δύο ξεχωριστά μέρη, καθένα από τα οποία περιέχει 2 δισκία PF-07321332 και ένα δισκίο ριτοναβίρης που αντιστοιχούν στην ημερήσια χορήγηση, στην τυπική δόση.

Συνεπώς, οι ασθενείς με **μέτρια** νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με το γεγονός ότι θα πρέπει να λαμβάνουν μόνο **ένα δισκίο PF-07321332** μαζί με το δισκίο ριτοναβίρης **κάθε 12 ώρες**.

Σοβαρή

Η κατάλληλη δόση για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί (βλ. παράγραφο 6). Το PAXLOVID αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min) μέχρι να υπάρξουν περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα. Η κατάλληλη δοσολογία για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει προσδιοριστεί (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Ήπια και μέτρια

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του PAXLOVID για ασθενείς με είτε ήπια (Child-Pugh κατηγορίας A) είτε μέτρια (Child-Pugh κατηγορίας B) ηπατική δυσλειτουργία.

Σοβαρή

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα ή δεδομένα για την ασφάλεια σχετικά με τη χρήση του PF-07321332 ή της ριτοναβίρης σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορίας C). Συνεπώς, το PAXLOVID αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

▪ Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από του στόματος.

Το PAXLOVID μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην μασώνται, να μην σπάζουν και να μην συνθλίβονται.

5.2 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 5.11.

Το PAXLOVID αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Το PAXLOVID αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Η χρήση του PAXLOVID αντενδείκνυται με φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και για τα οποία οι αυξημένες συγκεντρώσεις σχετίζονται με σοβαρές ή/και απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις. Επίσης, η χρήση του PAXLOVID αντενδείκνυται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A, όπου οι σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις του PF-07321332/ριτοναβίρης στο πλάσμα μπορεί να σχετιστούν με το ενδεχόμενο απώλειας της ιολογικής ανταπόκρισης και πιθανή αντοχή.

Πίνακας 1: Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αντενδείκνυται για ταυτόχρονη χρήση με το PAXLOVID

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικά προϊόντα εντός της κατηγορίας	Σκεπτικό
Αύξηση ή μείωση επιπέδων συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων		
Ανταγωνιστές των α1-αδρενεργικών υποδοχέων	Αλφουζοσίνη	Αυξημένες συγκεντρώσεις αλφουζοσίνης στο πλάσμα που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή υπόταση (βλ. παράγραφο 5.4).
Αναλγητικά	Πεθιδίνη πιροξικάμη, προποξυφαίνη	Αυξημένες συγκεντρώσεις νορπεθιδίνης, πιροξικάμης και προποξυφαίνης στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για

Πίνακας 1: Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αντενδείκνυνται για ταυτόχρονη χρήση με το PAXLOVID

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικά προϊόντα εντός της κατηγορίας	Σκεπτικό
		σοβαρή αναπνευστική καταστολή ή αιματολογικές διαταραχές ή άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτούς τους παράγοντες.
Αντισηθαιχικά	Ρανολαζίνη	Αυξημένες συγκεντρώσεις ρανολαζίνης στο πλάσμα που μπορεί να αυξήσουν το ενδεχόμενο σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.4).
Αντικαρκινικά	Νερατινίμπη	Αυξημένες συγκεντρώσεις νερατινίμπης στο πλάσμα που μπορεί να αυξήσουν το ενδεχόμενο σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της ηπατοτοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.4).
	Βενετοκλάξη	Αυξημένες συγκεντρώσεις βενετοκλάξης στο πλάσμα. Αυξημένος κίνδυνος συνδρόμου λύσης όγκου κατά την έναρξη της δοσολογίας και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης (βλ. παράγραφο 5.4).
Ανταρρυθμικά	Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, ενκαϊνίδη, φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη, κινιδίνη	Αυξημένες συγκεντρώσεις αμιοδαρόνης, βεπριδίλης, δρονεδαρόνης, ενκαϊνίδης, φλεκαϊνίδης, προπαφαινόνης, κινιδίνης στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση του κινδύνου αρρυθμιών ή άλλων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από αυτούς τους παράγοντες.
Αντιμικροβιακά	Φουσιδικό οξύ	Αυξημένες συγκεντρώσεις φουσιδικού οξέος και ριτοναβίρης στο πλάσμα.
Κατά της ουρικής αρθρίτιδας	Κολχικίνη	Δυνατότητα πρόκλησης σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων σε ασθενείς με νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.4).
Αντισταμινικά	Αστεμιζόλη, τερφεναδίνη	Αυξημένες συγκεντρώσεις αστεμιζόλης και τερφεναδίνης στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση του κινδύνου σοβαρών αρρυθμιών από αυτούς τους παράγοντες.
Αντιψυχωσικά/Νευροληπτικά	Λουρασιδόνη	Αυξημένες συγκεντρώσεις λουρασιδόνης στο πλάσμα που μπορεί να αυξήσουν το ενδεχόμενο σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.4).
	Κλοζαπίνη, πιμοζίδη	Αυξημένες συγκεντρώσεις κλοζαπίνης και πιμοζίδης στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση του κινδύνου για σοβαρές αιματολογικές

Πίνακας 1: Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αντενδείκνυνται για ταυτόχρονη χρήση με το PAXLOVID

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικά προϊόντα εντός της κατηγορίας	Σκεπτικό
		διαταραχές ή άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτούς τους παράγοντες.
	Κουετιαπίνη	Αυξημένες συγκεντρώσεις κουετιαπίνης στο πλάσμα που μπορεί να οδηγήσουν σε κώμα. Η ταυτόχρονη χορήγηση με κουετιαπίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.4).
Παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας	Διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργονοβίνη	Αυξημένες συγκεντρώσεις των παραγώγων ερυσιβώδους όλυρας στο πλάσμα που οδηγούν σε οξεία τοξικότητα λόγω εργοτισμού, συμπεριλαμβανομένου του αγγειόσπασμου και της ισχαιμίας.
Παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης Αναστολέας της μικροσωμιακής πρωτεΐνης μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTTP)	Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη Λομιταπίδη	Αυξημένες συγκεντρώσεις λοβαστατίνης και σιμβαστατίνης στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση του κινδύνου για μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης (βλ. παράγραφο 5.4). Αυξημένες συγκεντρώσεις λομιταπίδης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.4).
Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5)	Αβαναφίλη Σιλντεναφίλη Βαρντεναφίλη	Αυξημένες συγκεντρώσεις αβαναφίλης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.4). Αντενδείκνυται μόνο όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (PAH). Αυξημένες συγκεντρώσεις σιλντεναφίλης στο πλάσμα. Συνεπώς, δυνητική αύξηση σχετιζόμενων με τη σιλντεναφίλη ανεπιθύμητων ενεργειών (που περιλαμβάνουν υπόταση και συγκοπή). Βλ. παράγραφο 5.4 για τη συγχορήγηση σιλντεναφίλης σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία. Αυξημένες συγκεντρώσεις βαρντεναφίλης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.4).
Ηρεμιστικά/υπνωτικά	Κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη από του στόματος και τριαζολάμη	Αυξημένες συγκεντρώσεις κλοραζεπάτης, διαζεπάμης, εσταζολάμης, φλουραζεπάμης, μιδαζολάμης από του στόματος και τριαζολάμης στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση του κινδύνου για υπερβολική καταστολή και

Πίνακας 1: Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αντενδείκνυνται για ταυτόχρονη χρήση με το PAXLOVID

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικά προϊόντα εντός της κατηγορίας	Σκεπτικό
		αναπνευστική καταστολή από αυτούς τους παράγοντες. (Για την προσοχή σχετικά με την παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, βλ. παράγραφο 5.4).
Μείωση επιπέδων PF-07321332/ριτοναβίρης		
Φυτικό σκεύασμα	St. John's Wort	Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>) εξαιτίας του κινδύνου μειωμένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένων κλινικών επιδράσεων του PF-07321332 και της ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 5.4).
Αντιπασμωδικό Αντιμικροβιακό	Καρβαμαζεπίνη ^α Ριφαμπικίνη	Μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και μειωμένες κλινικές επιδράσεις του PF-07321332 και της ριτοναβίρης

α. Βλ. παράγραφο 6, Μελέτες αλληλεπίδρασης που διενεργήθηκαν με το PF-07321332/ριτοναβίρη.

5.3 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος για σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις εξαιτίας αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η έναρξη χορήγησης του PAXLOVID, ενός αναστολέα του CYP3A, σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A ή η έναρξη χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν PAXLOVID, ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A.

Η έναρξη χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A ενδέχεται να αυξήσει ή να μειώσει τις συγκεντρώσεις του PAXLOVID, αντίστοιχα.

Οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε:

- Κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που ενδέχεται να οδηγήσουν σε σοβαρά, απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα συμβάντα από μεγαλύτερες εκθέσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.
- Κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις από μεγαλύτερες εκθέσεις του PAXLOVID.
- Απώλεια της θεραπευτικής επίδρασης του PAXLOVID και πιθανή εμφάνιση ιικής αντοχής.

Βλ. Πίνακα 1 για φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αντενδείκνυνται για ταυτόχρονη χρήση με το PF-07321332/ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 5.2) και Πίνακα 2 για δυνητικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 5.4). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PAXLOVID. Τα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επανεξετάζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PAXLOVID και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ηπατοτοξικότητα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ριτοναβίρη έχουν συμβεί αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών, ηπατίτιδα και ίκτερος. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση του PAXLOVID σε ασθενείς με προϋπάρχουσες ηπατικές παθήσεις, διαταραχές των ηπατικών ενζύμων ή ηπατίτιδα.

Κίνδυνος εμφάνισης αντοχής του HIV-1

Επειδή το PF-07321332 συγχωρηγείται με ριτοναβίρη, ενδέχεται να υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης αντοχής του HIV-1 στους αναστολείς πρωτεάσης του HIV, σε άτομα με μη ελεγχόμενη ή μη διαγνωσμένη λοίμωξη από HIV-1.

Έκδοχα

Το PF-07321332 περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λάβουν αυτό το φάρμακο.

Το PF-07321332 και η ριτοναβίρη περιέχουν το καθένα λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερα νατρίου».

5.4 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το PAXLOVID (PF-07321332/ριτοναβίρη) είναι ένας αναστολέας του CYP3A και μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται εκτενώς από το CYP3A και έχουν αυξημένο μεταβολισμό πρώτης διόδου φαίνεται να είναι τα πιο επιρρεπή σε μεγάλες αυξήσεις στην έκθεση, όταν συγχωρηγούνται με PF-07321332/ριτοναβίρη. Συνεπώς, η συγχωρήγηση του PF-07321332/ριτοναβίρη αντενδείκνυται με φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και για τα οποία οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά ή/και απειλητικά για τη ζωή συμβάντα (βλ. Πίνακα 1, παράγραφο 5.2).

Το PF-07321332 δεν αναστέλλει αναστρέψιμα τα CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ή CYP1A2 *in vitro* σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Τα αποτελέσματα *in vitro* μελέτης κατέδειξαν ότι το PF-07321332 μπορεί να είναι επαγωγέας των CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 και CYP2C9. Η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή. Με βάση *in vitro* δεδομένα, υπάρχει μικρό ενδεχόμενο αναστολής των BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 και OCT2 από το PF-07321332. Υπάρχει ενδεχόμενο αναστολής των MDR1, MATE1, OCT1 και OATP1B1 από το PF-07321332 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Η ριτοναβίρη έχει υψηλή συγγένεια για διάφορες ισομορφές του κυτοχρώματος P450 (CYP) και μπορεί να αναστείλει την οξειδωση με την παρακάτω ταξινομημένη σειρά: CYP3A4 >CYP2D6. Η ριτοναβίρη έχει επίσης υψηλή συγγένεια για την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και μπορεί να αναστείλει αυτόν τον μεταφορέα. Η ριτοναβίρη μπορεί να επάγει γλυκουρονιδίωση και οξειδωση από τα CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19, αυξάνοντας συνεπώς τον βιομετασχηματισμό ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω αυτών των οδών και μπορεί να προκαλέσει μειωμένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, κάτι που θα μπορούσε να μειώσει ή να συντομεύσει τη θεραπευτική τους επίδραση.

Η συγχωρήγηση άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4 που μπορεί να οδηγήσει σε δυνητικά σημαντική αλληλεπίδραση θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων (βλ. Πίνακα 2).

Το PF-07321332 και η ριτοναβίρη είναι υποστρώματα του CYP3A. Κατά συνέπεια, τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του PF-07321332 και της ριτοναβίρης στο πλάσμα και κατ' επέκταση να μειώσουν τη θεραπευτική δράση του PAXLOVID.

Έχουν διενεργηθεί μόνο δύο μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με το PAXLOVID (βλέπε παράγραφο «Μελέτες αλληλεπίδρασης που διενεργήθηκαν με το PF-07321332/ριτοναβίρη» στην παράγραφο 6).

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που παρατίθενται στον Πίνακα 1 (παράγραφος 5.2) και στον Πίνακα 2 αντιστοιχούν σε φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τη ριτοναβίρη. Ως συντηρητική προσέγγιση, θα πρέπει επίσης να εφαρμόζονται και για το PAXLOVID.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατίθενται στον Πίνακα 1 (ενότητα 5.2) και στον Πίνακα 2 αποτελούν έναν οδηγό και δεν θεωρούνται πλήρης κατάλογος όλων των πιθανών φαρμακευτικών προϊόντων που ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με το PF-07321332/ριτοναβίρη. Ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να συμβουλευτεί τις κατάλληλες αναφορές για ολοκληρωμένες πληροφορίες.

Πίνακας 2: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (Μεταβολή AUC, Μεταβολή Cmax)	Κλινικές παρατηρήσεις
Ανταγωνιστής των άλφα 1-αδρενεργικών υποδοχέων	↑ Αλφουζοσίνη	Αυξημένες συγκεντρώσεις αλφουζοσίνης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή υπόταση και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.2).
Παράγωγα αμφεταμίνης	↑ Αμφεταμίνη	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα, είναι πιθανό να αναστείλει το CYP2D6 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αμφεταμίνης και των παραγώγων της. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με το PAXLOVID.
Αναλγητικά	<p>↑Βουπρενορφίνη (57%, 77%) ↑Νορβουπρενορφίνη (33%, 108%)</p> <p>↑ Πεθιδίνη, ↑ Πιροξικάμη, ↑ Προποξυφαίνη</p> <p>↑ Φαιντανύλη</p> <p>↓ Μεθαδόνη (36%, 38%)</p> <p>↓ Μορφίνη</p>	<p>Οι αυξήσεις των επιπέδων της βουπρενορφίνης και του ενεργού μεταβολίτη της στο πλάσμα δεν οδήγησαν σε κλινικά σημαντικές φαρμακοδυναμικές μεταβολές σε έναν πληθυσμό ασθενών που παρουσίαζε ανοχή στα οπιοειδή. Συνεπώς, ενδέχεται να μην είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της βουπρενορφίνης κατά τη συγχορήγηση των δύο.</p> <p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις νορπεθιδίνης, πιροξικάμης και προποξυφαίνης στο πλάσμα μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή αναπνευστική καταστολή ή αιματολογικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 5.2).</p> <p>Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, αναστέλλει το CYP3A4, με αποτέλεσμα να αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της φαιντανύλης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων (συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής καταστολής) κατά τη συγχορήγηση φαιντανύλης με ριτοναβίρη.</p> <p>Μπορεί να είναι απαραίτητη αυξημένη δόση μεθαδόνης κατά τη συγχορήγηση με τη ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, εξαιτίας της επαγωγής της γλυκουρονιδίωσης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης με βάση την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία με μεθαδόνη.</p> <p>Τα επίπεδα της μορφίνης μπορεί να μειωθούν εξαιτίας της επαγωγής της γλυκουρονιδίωσης από τη συγχορηγούμενη ριτοναβίρη σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή.</p>

Πίνακας 2: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντισηθαγωγικά	↑ Ρανολαζίνη	Λόγω της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις της ρανολαζίνης αναμένεται να αυξηθούν. Η ταυτόχρονη χορήγηση με ρανολαζίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.2).
Αντιαρρυθμικά	↑ αμιοδαρόνη, ↑ δρονεδαρόνη, ↑ φλεκαϊνίδη, ↑ προπαφαινόνη, ↑ κινιδίνη ↑ διγοξίνη	Η συγχορήγηση ριτοναβίρης είναι πιθανόν να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις αμιοδαρόνης, δρονεδαρόνης, φλεκαϊνίδης, προπαφαινόνης και κινιδίνης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να οφείλεται στην τροποποίηση της διαμεσολαβούμενης από την P-gp εκροής της διγοξίνης από τη ριτοναβίρη όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή.
Αντιασθματικό	↓ Θεοφυλλίνη (43%, 32%)	Μπορεί να απαιτείται αυξημένη δόση θεοφυλλίνης κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη, εξαιτίας της επαγωγής του CYP1A2.
Αντικαρκινικοί παράγοντες	↑ Αφατινίμπη ↑ Αμπεμασικλίμπη ↑ Απαλουταμίδη	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) και της οξείας αναστολής της P-gp από τη ριτοναβίρη. Ο βαθμός της αύξησης της AUC και της C _{max} εξαρτάται από τον χρόνο χορήγησης της ριτοναβίρης. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση αφατινίμης με PAXLOVID (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της αφατινίμης). Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις που σχετίζονται με την αφατινίμπη. Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να είναι αυξημένες λόγω της αναστολής του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη. Η συγχορήγηση αμπεμασικλίμης και PAXLOVID θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν αυτή η συγχορήγηση κρίνεται αναπόφευκτη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της αμπεμασικλίμης για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δοσολογίας. Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες φαρμακευτικές ενέργειες που σχετίζονται με την αμπεμασικλίμπη. Η απαλουταμίδη είναι ένας μέτριος έως ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο PF-07321332/ριτοναβίρη και δυνητική απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις της απαλουταμίδης στον ορό μπορεί να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα ενδεχόμενη εμφάνιση

Πίνακας 2: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

		<p>σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της επιληπτικής κρίσης. Η ταυτόχρονη χρήση PAXLOVID με απαλουταμίδη δεν συνιστάται.</p>
	↑ Σεριτινίμμη	<p>Οι συγκεντρώσεις της σεριτινίμμης στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A και της P-gp από τη ριτοναβίρη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση σεριτινίμμης με PAXLOVID. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της σεριτινίμμης για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δοσολογίας. Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τη σεριτινίμμη.</p>
	↑ Ντασατινίμμη, ↑ νιλοτινίμμη, ↑ βινκριστίνη, ↑ βινμπλαστίνη	<p>Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα ενδεχόμενη αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών.</p>
	↑ Ενκοραφενίμμη	<p>Οι συγκεντρώσεις της ενκοραφενίμμης στον ορό μπορεί να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη, κάτι που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως παράταση του διαστήματος QT. Η συγχορήγηση ενκοραφενίμμης και ριτοναβίρης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί του κινδύνου και πρέπει να χρησιμοποιηθεί ριτοναβίρη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ασφάλεια.</p>
	↑ Φοσταματινίμμη	<p>Η συγχορήγηση φοσταματινίμμης με ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσει την έκθεση στον μεταβολίτη R406 της φοσταματινίμμης, με αποτέλεσμα σχετιζόμενες με τη δόση ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ηπατοτοξικότητα, ουδετεροπενία, υπέρταση ή διάρροια. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της φοσταματινίμμης για συστάσεις μείωσης της δόσης, εάν παρουσιαστούν τέτοια συμβάντα.</p>
	↑ Ιμπρουτινίμμη	<p>Οι συγκεντρώσεις της ιμπρουτινίμμης στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου λύσης όγκου. Η συγχορήγηση ιμπρουτινίμμης και ριτοναβίρης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί του κινδύνου και πρέπει να χρησιμοποιηθεί ριτοναβίρη, μειώστε τη</p>

Πίνακας 2: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

	<p>↑ Νερατινίμπη</p> <p>↑ Βενετοκλάξη</p>	<p>δόση της ιμπρουτινίμπης στα 140 mg και παρακολουθείτε στενά τον ασθενή για τοξικότητα.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη. Η ταυτόχρονη χρήση νερατινίμπης με PAXLOVID αντενδείκνυται εξαιτίας ενδεχόμενων σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της ηπατοτοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.2).</p> <p>Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου λύσης όγκου κατά τη έναρξη της δοσολογίας και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης (αύξησης) της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ της βενετοκλάξης). Για ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει τη φάση αύξησης της δόσης και λαμβάνουν σταθερή ημερήσια δόση βενετοκλάξης, μειώστε τη δόση της βενετοκλάξης κατά τουλάχιστον 75% όταν χρησιμοποιείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της βενετοκλάξης για οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία).</p>
Αντιπηκτικά φάρμακα	<p>↑ Ριβαροξαμπάνη (153%, 53%)</p> <p>↑ Βοραπαξάρη</p> <p>Βαρφαρίνη ↑ ↓ S-βαρφαρίνη (9%, 9%), ↓ ↔ R-βαρφαρίνη (33%)</p>	<p>Η αναστολή του CYP3A και της P-gp οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα και σε φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της ριβαροξαμπάνης, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση ριτοναβίρης δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη. Η συγχορήγηση βοραπαξάρης με PAXLOVID δεν συνιστάται (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της βοραπαξάρης).</p> <p>Η επαγωγή των CYP1A2 και CYP2C9 οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα R-βαρφαρίνης, ενώ παρατηρείται μικρή φαρμακοκινητική επίδραση στην S-βαρφαρίνη κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη. Τα μειωμένα επίπεδα R-βαρφαρίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη αντιπηκτική δράση. Συνεπώς, συνιστάται η παρακολούθηση των αντιπηκτικών παραμέτρων κατά τη συγχορήγηση βαρφαρίνης με ριτοναβίρη.</p>
Αντισπασμωδικά	Καρβαμαζεπίνη	Η καρβαμαζεπίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και αυτό μπορεί

Πίνακας 2: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

	<p>↓ Βαλπροϊκό νάτριο, Βαλπροϊκό οξύ, Λαμοτριγίνη, Φαινυτοΐνη</p>	<p>να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο PF-07321332 και στη ριτοναβίρη και δυνητική απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης. Η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης με PAXLOVID αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.2).</p> <p>Η ριτοναβίρη όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή επάγει την οξειδωση από το CYP2C9 και τη γλυκουρονιδίωση και ως αποτέλεσμα αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις αντισπασμωδικών στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων στον ορό ή των θεραπευτικών επιδράσεων κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με ριτοναβίρη. Η φαινυτοΐνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της ριτοναβίρης στον ορό.</p>
Αντικαταθλιπτικά	<p>↑ Αμιτριπτυλίνη, Φλουοξετίνη, Ιμιπραμίνη, Γοτριπτυλίνη, Παροξετίνη, Σετραλίνη</p> <p>↑ Δεσιπραμίνη (145%, 22%)</p>	<p>Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα, είναι πιθανό να αναστείλει το CYP2D6 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ιμιπραμίνης, της αμιτριπτυλίνης, της νοτριπτυλίνης, της φλουοξετίνης, της παροξετίνης ή της σετραλίνης. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με αντιρετροϊκές δόσεις ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 5.4).</p> <p>Η AUC και η C_{max} του 2-υδροξυ μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 15% και 67%, αντίστοιχα. Συνιστάται μείωση της δοσολογίας της δεσιπραμίνης κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη.</p>
Κατά της ουρικής αρθρίτιδας	<p>↑ Κολχικίνη</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις της κολχικίνης αναμένεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη. Έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κολχικίνη και ριτοναβίρη (αναστολή CYP3A4 και P-gp). Η ταυτόχρονη χρήση κολχικίνης με PAXLOVID αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.2).</p>
Αντιισταμινικά	<p>↑ Φεξοφεναδίνη</p> <p>↑ Λοραταδίνη</p>	<p>Η ριτοναβίρη μπορεί να τροποποιήσει τη διαμεσολαβούμενη από την P-gp εκροή της φεξοφεναδίνης, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, με αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις της φεξοφεναδίνης.</p> <p>Η ριτοναβίρη όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή αναστέλλει το CYP3A και ως αποτέλεσμα αναμένεται να</p>

Πίνακας 2: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

		αυξήσει τις συγκεντρώσεις της λοραταδίνης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων κατά τη συγχορήγηση λοραταδίνης με ριτοναβίρη.
--	--	---

Αντιλοιμώδη	<p>↑ Φουσιδικό οξύ</p> <p>↑ Ριφαμπουτίνη (4 φορές, 2,5 φορές) ↑ 25-Ο-δεσακετυλο μεταβολίτης της ριφαμπουτίνης (38 φορές, 16 φορές)</p> <p>Ριφαμπικίνη</p> <p>↓ Βορικοναζόλη (39%, 24%)</p> <p>↑ Κετοконаζόλη (3,4 φορές, 55%)</p> <p>↑ Ιτρακοναζόλη^a, ↑ Ερυθρομυκίνη</p> <p>↓ Ατοβακόνη</p>	<p>Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις τόσο του φουσιδικού οξέος όσο και της ριτοναβίρης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.2).</p> <p>Λόγω της μεγάλης αύξησης της AUC της ριφαμπουτίνης, μπορεί να ενδείκνυται η μείωση της δόσης της ριφαμπουτίνης σε 150 mg 3 φορές την εβδομάδα κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή.</p> <p>Η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο PF-07321332/ριτοναβίρη και δυνητική απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης. Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης με PAXLOVID αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.2).</p> <p>Η συγχορήγηση βορικοναζόλης και ριτοναβίρης όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν η αξιολόγηση του οφέλους/κινδύνου για τον ασθενή δικαιολογεί τη χρήση βορικοναζόλης.</p> <p>Η ριτοναβίρη αναστέλλει τον διαμεσολαβούμενο από το CYP3A μεταβολισμό της κετοконаζόλης. Λόγω της αύξησης της επίπτωσης γαστρεντερικών και ηπατικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της κετοконаζόλης κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη.</p> <p>Η ριτοναβίρη όταν χορηγείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής αναστέλλει το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ιτρακοναζόλης και της ερυθρομυκίνης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων κατά τη συγχορήγηση ιτρακοναζόλης ή ερυθρομυκίνης με ριτοναβίρη.</p> <p>Η ριτοναβίρη όταν χορηγείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής επάγει τη γλυκουρονιδίωση και ως αποτέλεσμα αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της ατοβακόνης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων στον ορό ή των θεραπευτικών επιδράσεων κατά τη συγχορήγηση ατοβακόνης με ριτοναβίρη.</p>
-------------	--	--

	<p>↑ Βεδακιλίνη</p> <p>Δελαμανίδη</p> <p>↑ Κλαριθρομυκίνη (77%, 31%) ↓ 14-OH μεταβολίτης της κλαριθρομυκίνης (100%, 99%)</p> <p>Σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη</p>	<p>Δεν είναι διαθέσιμη κάποια μελέτη αλληλεπίδρασης μόνο με τη ριτοναβίρη. Λόγω του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη βεδακιλίνη, η συγχορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου, η συγχορήγηση βεδακιλίνης με ριτοναβίρη πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται συχνότερη ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση και παρακολούθηση των τρανσαμινασών (βλέπε Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της βεδακιλίνης)</p> <p>Δεν είναι διαθέσιμη κάποια μελέτη αλληλεπίδρασης μόνο με τη ριτοναβίρη. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε υγιείς εθελοντές με τη δελαμανίδη 100 mg δύο φορές ημερησίως και τη λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως επί 14 ημέρες, η έκθεση στον μεταβολίτη DM-6705 της δελαμανίδης ήταν αυξημένη κατά 30%. Λόγω του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QTc που σχετίζεται με τον DM-6705, εάν η συγχορήγηση δελαμανίδης με ριτοναβίρη κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται πολύ συχνή ηλεκτροκαρδιογραφική (ΗΚΓ) παρακολούθηση καθόλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με δελαμανίδη (βλ. παράγραφο 4.4 και ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της δελαμανίδης).</p> <p>Εξαιτίας του ευρέος θεραπευτικού παραθύρου της κλαριθρομυκίνης, δεν θα πρέπει να είναι απαραίτητη καμία μείωση της δόσης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες από 1 g την ημέρα με ριτοναβίρη χορηγούμενη σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της κλαριθρομυκίνης: για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60 ml/min η δόση θα πρέπει να μειώνεται κατά 50%, για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 30 ml/min, η δόση θα πρέπει να μειώνεται κατά 75%.</p> <p>Δεν θα πρέπει να είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δόσης του συνδυασμού σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίμης κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας με ριτοναβίρη.</p>
--	---	---

Πίνακας 2: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς πρωτεάσης του HIV	<p>↑ Αμπρεναβίρη (64%, 5 φορές)</p> <p>↑ Αταζαναβίρη (86%, 11 φορές)</p> <p>↑ Δαρουναβίρη (14 φορές)</p> <p>↑ Φοσαμπρεναβίρη (2,4 φορές, 11 φορές) μετρούμενη ως αμπρεναβίρη)</p>	<p>Η ριτοναβίρη αυξάνει τα επίπεδα της αμπρεναβίρης στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Για περαιτέρω πληροφορίες, οι ιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της αμπρεναβίρης.</p> <p>Η ριτοναβίρη αυξάνει τα επίπεδα της αταζαναβίρης στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Για περισσότερες πληροφορίες, οι ιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της αταζαναβίρης.</p> <p>Η ριτοναβίρη αυξάνει τα επίπεδα της δαρουναβίρης στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A. Η δαρουναβίρη πρέπει να χορηγείται μαζί με ριτοναβίρη για να διασφαλιστεί η θεραπευτική της επίδραση. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της δαρουναβίρης.</p> <p>Η ριτοναβίρη αυξάνει τα επίπεδα της αμπρεναβίρης (από την φοσαμπρεναβίρη) στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Η φοσαμπρεναβίρη πρέπει να χορηγείται μαζί με ριτοναβίρη για να διασφαλιστεί η θεραπευτική της επίδραση. Για περισσότερες πληροφορίες, οι ιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της φοσαμπρεναβίρης.</p>
Αντι-ιικά για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV	↑ Εφαβιρένζη (21%)	Έχει παρατηρηθεί υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων (π.χ. ζάλη, ναυτία, παραισθησία) και μη φυσιολογικών εργαστηριακών δοκιμασιών

Πίνακας 2: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

	<p>↑ Μαραβιρόκη (161%, 28%)</p> <p>↓ Ραλτεγκραβίρη (16%, 1%)</p> <p>↓ Ζιδοβουδίνη (25%, ND)</p>	<p>(αυξημένα ηπατικά ένζυμα) κατά τη συγχορήγηση εφαιβιρένζης με ριτοναβίρη.</p> <p>Η ριτοναβίρη αυξάνει τα επίπεδα της μαραβιρόκης στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A. Η μαραβιρόκη μπορεί να χορηγηθεί μαζί με ριτοναβίρη για την αύξηση της έκθεσης στη μαραβιρόκη. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της μαραβιρόκης.</p> <p>Η συγχορήγηση ριτοναβίρης και ραλτεγκραβίρης προκαλεί ήσσονα μείωση των επιπέδων της ραλτεγκραβίρης</p> <p>Η ριτοναβίρη μπορεί να επάγει τη γλυκουρονιδίωση της ζιδοβουδίνης, με αποτέλεσμα ελαφρά μειωμένα επίπεδα της ζιδοβουδίνης. Δεν θα πρέπει να είναι απαραίτητες τροποποιήσεις της δόσης.</p>
Αντιψυχωσικά	<p>↑ Κλοζαπίνη, ↑ πιμοζίδη</p> <p>↑ Αλοπεριδόλη, ↑ Ρισπεριδόνη, ↑ Θειοριδαζίνη</p> <p>↑ Λουρασιδόνη</p> <p>↑ Κουετιαπίνη</p>	<p>Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις κλοζαπίνης ή πιμοζίδης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.2).</p> <p>Η ριτοναβίρη είναι πιθανό να αναστείλει το CYP2D6 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αλοπεριδόλης, της ρισπεριδόνης και της θειοριδαζίνης. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με αντιρετροϊκές δόσεις ριτοναβίρης.</p> <p>Εξαιτίας της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις της λουρασιδόνης αναμένεται να αυξηθούν. Η ταυτόχρονη χορήγηση με λουρασιδόνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.2).</p> <p>Εξαιτίας της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης αναμένεται να αυξηθούν. Η ταυτόχρονη χορήγηση PAXLOVID και κουετιαπίνης αντενδείκνυται, καθώς μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την κουετιαπίνη (βλ. παράγραφο 5.2).</p>
β2-αγωνιστής (μακράς δράσης)	↑ Σαλμετερόλη	Η ριτοναβίρη αναστέλλει το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται σημαντική αύξηση στις συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα. Συνεπώς, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση.

Πίνακας 2: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου	↑ Αμλοδιπίνη, ↑ Διλτιαζέμη, ↑ Νιφεδιπίνη	Η ριτοναβίρη όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων, όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με ριτοναβίρη.
Ανταγωνιστής ενδοθηλίνης	↑ Βοσεντάνη ↑ Ριοσιγουάτη	Η συγχορήγηση βοσεντάνης και ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C _{max}) και το εμβαδόν (περιοχή) κάτω από την καμπύλη (AUC) της βοσεντάνης σε σταθερή κατάσταση (steady state). Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A και της P-gp από τη ριτοναβίρη. Η συγχορήγηση ριοσιγουάτης με PAXLOVID δεν συνιστάται (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της ριοσιγουάτης).
Παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας	↑ Διυδροεργοταμίνη, ↑ Εργονοβίνη, ↑ Εργοταμίνη, ↑ Μεθυλεργονοβίνη	Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις των παραγώγων της ερυσιβώδους όλυρας στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.2).
Αμέσως δρώντα αντι-ιικά για τη θεραπεία HCV λοίμωξης	↑ Γκλεκαπρεβίρη/ Πιμπρεντασβίρη	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής των P-gp, BCRP και OATP1B από τη ριτοναβίρη. Η ταυτόχρονη χορήγηση γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης και PAXLOVID δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αύξησης της ALT που σχετίζεται με αυξημένη έκθεση στην γκλεκαπρεβίρη.
Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης	↑ Ατορβαστατίνη, Φλουβαστατίνη, Λοβαστατίνη, Πραβαστατίνη, Ροσουβαστατίνη, Σιμβαστατίνη	Οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης που εξαρτώνται σε υψηλό βαθμό από τον μεταβολισμό από το CYP3A, όπως η λοβαστατίνη και η σιμβαστατίνη, αναμένεται να έχουν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη χορηγούμενη σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Καθώς οι αυξημένες συγκεντρώσεις λοβαστατίνης και σιμβαστατίνης μπορεί να προδιαθέσουν ασθενείς σε μυοπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, ο συνδυασμός αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με τη ριτοναβίρη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.2) Η ατορβαστατίνη εξαρτάται λιγότερο από το CYP3A για τον μεταβολισμό. Παρότι η αποβολή της ροσουβαστατίνης δεν εξαρτάται από το CYP3A, έχει αναφερθεί αύξηση της έκθεσης στη ροσουβαστατίνη κατά τη

Πίνακας 2: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

		συγχορήγηση με ριτοναβίρη. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι σαφής, αλλά μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αναστολής του μεταφορέα. Όταν συγχορηγούνται με ριτοναβίρη σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή, θα πρέπει να χορηγούνται οι χαμηλότερες δυνατές δόσεις ατορβαστατίνης ή ροσουβαστατίνης. Ο μεταβολισμός της πραβαστατίνης και της φλουβαστατίνης δεν εξαρτάται από το CYP3A και δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με τη ριτοναβίρη. Εάν ενδείκνυται θεραπεία με αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής, συνιστάται η χρήση πραβαστατίνης ή φλουβαστατίνης.
Ορμονικά Αντισυλληπτικά	↓ Αιθινυλοιστραδιόλη (40%, 32%)	Λόγω των μειώσεων στις συγκεντρώσεις της αιθινυλοιστραδιόλης, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση μεθόδων αντισύλληψης φραγμού ή άλλων μη ορμονικών μεθόδων αντισύλληψης κατά την ταυτόχρονη χρήση ριτοναβίρης ως αντιρετροϊκού παράγοντα ή ως φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Η ριτοναβίρη είναι πιθανό να αλλάξει το αιμορραγικό προφίλ της μήτρας και να μειώσει την αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστραδιόλη.
Ανοσοκατασταλτικά	↑ Κυκλοσπορίνη ↑ Τακρόλιμους ↑ Εβερόλιμους	Η ριτοναβίρη όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης, του τακρόλιμους ή του εβερόλιμους στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με ριτοναβίρη.
Παράγοντας που τροποποιεί τα λιπίδια	↑ Λομιταπίδη	Οι αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν την έκθεση στη λομιταπίδη, με τους ισχυρούς αναστολείς να αυξάνουν την έκθεση κατά περίπου 27 φορές. Εξαιτίας της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις της λομιταπίδης αναμένεται να αυξηθούν. Η ταυτόχρονη χρήση PAXLOVID με λομιταπίδη αντενδείκνυται (βλ. πληροφορίες συνταγογράφησης για τη λομιταπίδη) (βλ. παράγραφο 5.2).
Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης (PDE5)	↑ Αβαναφίλη (13 φορές, 2,4 φορές)	Η ταυτόχρονη χρήση αβαναφίλης με PAXLOVID αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.2).
	↑ Σιλντεναφίλη (11 φορές, 4 φορές)	Η ταυτόχρονη χρήση σιλντεναφίλης για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με ριτοναβίρη χορηγούμενη σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει οι δόσεις της

Πίνακας 2: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

		σιλντεναφίλης να υπερβαίνουν τα 25 mg σε 48 ώρες. Η ταυτόχρονη χρήση σιλντεναφίλης με PAXLOVID αντενδείκνυται σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλ. παράγραφο 5.2).
	↑Τανταλαφίλη (124%, ☐↔)	Η ταυτόχρονη χρήση τανταλαφίλης για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με ριτοναβίρη χορηγούμενη σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, σε μειωμένες δόσεις όχι μεγαλύτερες από 10 mg τανταλαφίλης κάθε 72 ώρες, με αυξημένη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες.
	↑Βαρντεναφίλη (49 φορές, 13 φορές)	Η ταυτόχρονη χρήση βαρντεναφίλης με PAXLOVID αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.2).

<p>Ηρεμιστικά/υπνωτικά</p>	<p>↑Κλοραζεπάτη, ↑Διαζεπάμη, ↑Εσταζολάμη, ↑Φλουραζεπάμη, ↑Μιδαζολάμη από του στόματος και παρεντερικά χορηγούμενη</p> <p>↑Τριαζολάμη (> 20 φορές, 87%)</p> <p>↓Πεθιδίνη (62%, 59%) ↑ Μεταβολίτης νορπεθιδίνης (47%, 87%)</p> <p>↑Αλπραζολάμη (2,5 φορές, ☐)</p>	<p>Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις κλοραζεπάτης, διαζεπάμης, εσταζολάμης και φλουραζεπάμης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.2).</p> <p>Η μιδαζολάμη μεταβολίζεται εκτενώς από το CYP3A4. Η συγχορήγηση με PAXLOVID μπορεί να προκαλέσει μία μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση της μιδαζολάμης.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα αναμένεται να είναι σημαντικά υψηλότερες κατά τη χορήγηση μιδαζολάμης από του στόματος. Συνεπώς, το PAXLOVID δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (βλ. παράγραφο 5.2), ενώ θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση PAXLOVID με παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη. Δεδομένα από την ταυτόχρονη χρήση μιδαζολάμης παρεντερικά με άλλους αναστολείς πρωτεασών υποδηλώνουν μια πιθανή 3 – 4πλάσια αύξηση των επιπέδων της μιδαζολάμης στο πλάσμα. Εάν το PAXLOVID συγχορηγείται με μιδαζολάμη παρεντερικά, αυτό θα πρέπει να γίνεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή παρόμοιο περιβάλλον που διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλη ιατρική διαχείριση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής ή/και παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δοσολογίας της μιδαζολάμης, ειδικά εάν χορηγούνται περισσότερες από μία δόσεις μιδαζολάμης.</p> <p>Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις τριαζολάμης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.2).</p> <p>Η χρήση πεθιδίνης και ριτοναβίρης αντενδείκνυται λόγω των αυξημένων συγκεντρώσεων του μεταβολίτη, της νορπεθιδίνης, που έχει τόσο αναλγητική δράση όσο και διεγερτική δράση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Οι αυξημένες συγκεντρώσεις νορπεθιδίνης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο των επιδράσεων στο ΚΝΣ (π.χ. επιληπτικές κρίσεις), (βλ. παράγραφο 5.2).</p> <p>Ο μεταβολισμός της αλπραζολάμης αναστέλλεται μετά την εισαγωγή της ριτοναβίρης. Συνιστάται προσοχή κατά τη διάρκεια των πρώτων αρκετών ημερών όταν η αλπραζολάμη συγχορηγείται με ριτοναβίρη χορηγούμενη ως αντιρετροϊκός παράγοντας ή φαρμακοκινητικός</p>
----------------------------	--	--

Πίνακας 2: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

	↑Βουσπιρόνη	ενισχυτής, πριν αναπτυχθεί η επαγωγή του μεταβολισμού της αλπραζολάμης. Η ριτοναβίρη όταν χορηγείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής ή ως αντιρετροϊκός παράγοντας αναστέλλει το CYP3A και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της βουσπιρόνης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων κατά τη συγχρόνηση βουσπιρόνης με ριτοναβίρη.
Υπνωτικός παράγοντας	↑Ζολπιδέμη (28%, 22%)	Η ζολπιδέμη και η ριτοναβίρη είναι δυνατόν να συγχρηγηθούν με προσεκτική παρακολούθηση για υπερβολικές κατασταλτικές επιδράσεις.
Φάρμακο απεξάρτησης από τη νικοτίνη	↓Βουπροπιόνη (22%, 21%)	Η βουπροπιόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2B6. Η ταυτόχρονη χορήγηση βουπροπιόνης με επαναλαμβανόμενες δόσεις ριτοναβίρης αναμένεται να μειώσει τα επίπεδα της βουπροπιόνης. Αυτές οι επιδράσεις θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν επαγωγή του μεταβολισμού της βουπροπιόνης. Ωστόσο, επειδή η ριτοναβίρη έχει επίσης καταδειχθεί ότι αναστέλλει το CYP2B6 <i>in vitro</i> , δεν θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης βουπροπιόνης. Σε αντίθεση με τη μακροχρόνια χορήγηση ριτοναβίρης, δεν υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση με τη βουπροπιόνη μετά από βραχυχρόνια χορήγηση χαμηλών δόσεων ριτοναβίρης (200 mg δύο φορές ημερησίως για 2 ημέρες), υποδηλώνοντας ότι οι μειώσεις στις συγκεντρώσεις της βουπροπιόνης μπορεί να ξεκινούν αρκετές ημέρες μετά την έναρξη της συγχρόνησης με ριτοναβίρη.
Στεροειδή	Εισπνεόμενη, ενέσιμη ή ενδορρινική Προπιονική Φλουτικαζόνη, Βουδεσονίδη, Τριαμσινολόνη	Έχουν αναφερθεί συστημικές επιδράσεις από κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της κορτιζόλης στο πλάσμα κατά 86%), σε ασθενείς που λάμβαναν ριτοναβίρη και εισπνεόμενη ή ενδορρινική προπιονική φλουτικαζόνη. Παρόμοιες επιδράσεις μπορεί επίσης να παρουσιαστούν με άλλα κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται από το CYP3A π.χ., βουδεσονίδη και τριαμσινολόνη. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση ριτοναβίρης σε δοσολογία αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή και αυτών των γλυκοκορτικοειδών δεν συνιστάται εκτός εάν το δυνητικό όφελος της θεραπείας υπερτερεί του κινδύνου των συστημικών επιδράσεων από τα κορτικοστεροειδή. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των

Πίνακας 2: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

	<p>↑Δεξαμεθαζόνη</p> <p>↑Πρεδνιζολόνη (28%, 9%)</p>	<p>γλυκοκορτικοειδών με στενή παρακολούθηση των τοπικών και συστημικών επιδράσεων ή η αλλαγή σε ένα γλυκοκορτικοειδές που δεν αποτελεί υπόστρωμα του CYP3A4 (π.χ. βεκλομεθαζόνη). Επιπλέον, σε περίπτωση απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών μπορεί να είναι απαραίτητη η προοδευτική μείωση της δόσης σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.</p> <p>Η ριτοναβίρη όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δεξαμεθαζόνης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων κατά τη συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης με ριτοναβίρη.</p> <p>Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων κατά τη συγχορήγηση πρεδνιζολόνης με ριτοναβίρη. Η AUC του μεταβολίτη της πρεδνιζολόνης αυξήθηκε κατά 37 και 28% μετά από 4 και 14 ημέρες χορήγησης ριτοναβίρης, αντίστοιχα.</p>
Θεραπεία υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών	Λεβοθυροξίνη	Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία στην αγορά που υποδεικνύουν δυνητική αλληλεπίδραση ανάμεσα σε προϊόντα που περιέχουν ριτοναβίρη και τη λεβοθυροξίνη. Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοθυροξίνη τουλάχιστον τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη ή/και τη λήξη της θεραπείας με ριτοναβίρη.

Συντμήσεις: ALT = αμινοτρανσφεράση αλανίνης.

α. Βλ. παράγραφο 6, Μελέτες αλληλεπίδρασης που διενεργήθηκαν με το PF-07321332/ριτοναβίρη.

5.5 Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με τη χρήση του PAXLOVID κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που να παρέχουν πληροφορίες για τον σχετιζόμενο με το φάρμακο κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων στην ανάπτυξη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PAXLOVID.

Η χρήση της ριτοναβίρης μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά συνδυασμού θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης ή μια πρόσθετη μέθοδο αντισύλληψης φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PAXLOVID και μέχρι έναν έμμηνο κύκλο μετά τη διακοπή του PAXLOVID (βλ. παράγραφο 5.4).

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του PF-07321332 σε έγκυες γυναίκες. Δεδομένα σε ζώα με το PF-07321332 έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 6).

Σε ένα μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών που εκτέθηκαν σε ριτοναβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης δεν υποδεικνύεται αύξηση του ποσοστού των συγγενών ανωμαλιών σε σύγκριση με τα ποσοστά που παρατηρούνται σε συστήματα επιτήρησης συγγενών ανωμαλιών στον πληθυσμό. Ωστόσο, δεδομένα σε ζώα με χορήγηση ριτοναβίρης έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 6).

Το PAXLOVID δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, οι οποίες δεν λαμβάνουν αντισυλληπτικά μέτρα.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με τη χρήση του PAXLOVID κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Δεν είναι γνωστό εάν το PF-07321332 απεκκρίνεται στο ανθρώπινο ή ζωικό γάλα, και οι επιδράσεις του στο νεογνό/βρέφος που θηλάζει ή οι επιδράσεις του στην παραγωγή γάλακτος είναι επίσης άγνωστες. Σε περιορισμένα δημοσιευμένα δεδομένα αναφέρεται ότι η ριτοναβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τις επιδράσεις της ριτοναβίρης στο νεογνό/βρέφος που θηλάζει ή στην παραγωγή γάλακτος. Ο κίνδυνος για το νεογνό/βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PAXLOVID.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με την επίδραση του PAXLOVID στη γονιμότητα.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με την επίδραση του PF-07321332 στη γονιμότητα. Το PF-07321332 δεν είχε επιδράσεις στη γονιμότητα σε αρουραίους (βλ. παράγραφο 6).

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με την επίδραση της ριτοναβίρης στη γονιμότητα. Η ριτοναβίρη δεν είχε επιδράσεις στη γονιμότητα σε αρουραίους.

5.6 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

5.7 Υπερδοσολογία

Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με PAXLOVID θα πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένων της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με PAXLOVID.

5.8 Διάρκεια ζωής

12 μήνες.

5.9 Συνθήκες φύλαξης

Μην ψύχετε ή καταψύχετε. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

5.10 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

5.11 Κατάλογος εκδόχων

PF-07321332

Πυρήνας δισκίου:
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μονοϋδρική λακτόζη
Νατριούχος κροσκαρμελόζη
Κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου
Φουμαρικό στεατυλικό νάτριο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:
Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη
Διοξείδιο τιτανίου
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό

Ριτοναβίρη

Πυρήνας δισκίου:
Κοποβιδόνη
Σορβιτάνης λαουρικός εστέρας
Οξείδιο του πυριτίου, άνυδρο κολλοειδές
Μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο, άνυδρο
Φουμαρικό στεατυλικό νάτριο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:
Υπρομελλόζη
Διοξείδιο τιτανίου
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Τάλκη
Οξείδιο του πυριτίου, άνυδρο κολλοειδές
Πολυσορβικό 80

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

▪ **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PAXLOVID (PF-07321332/ριτοναβίρη 300 mg/100 mg) κάθε 12 ώρες επί 5 ημέρες και κατά τη διάρκεια 34 ημερών μετά την τελευταία δόση ήταν δυσγευσία (4,8%), διάρροια (3,9%) και έμετος (1,3%).

Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 3 παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3α: Ανεπιθύμητες ενέργειες με το PAXLOVID

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Δυσγευσία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Διάρροια, έμετος

Ανεπιθύμητες ενέργειες με τη ριτοναβίρη

Ο τύπος, η βαρύτητα και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αντιστοιχούν σε υψηλότερη δόση και χρήση για μεγαλύτερη χρονική διάρκεια στο πλαίσιο χρόνιας λοίμωξης από HIV που παρατίθενται παρακάτω ενδέχεται να μην ισχύουν για τη χρήση της ριτοναβίρης κατά τη διάρκεια της

λήψης PAXLOVID για 5 ημέρες. Οι ενέργειες που σημειώνονται ότι έχουν μη γνωστή συχνότητα αναγνωρίστηκαν μέσω της παρακολούθησης του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Πίνακας 3β: Ανεπιθύμητες ενέργειες με τη ριτοναβίρη

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ενήλικες ασθενείς		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Μειωμένα λευκά αιμοσφαίρια, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένα ουδετερόφιλα, αυξημένα ηωσινόφιλα, θρομβοπενία
	Όχι συχνές	Αυξημένα ουδετερόφιλα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης και του οιδήματος του προσώπου.
	Σπάνιες	Αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, ουρική αρθρίτιδα, οίδημα και περιφερικό οίδημα, αφυδάτωση (συνήθως σχετιζόμενη με γαστρεντερικά συμπτώματα)
	Όχι συχνές	Σακχαρώδης διαβήτης
	Σπάνιες	Υπεργλυκαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Δυσγευσία, στοματική και περιφερική παραισθησία, κεφαλαλγία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια
	Συχνές	Αϋπνία, άγχος, σύγχυση, διαταραχή της προσοχής, συγκοπή, επιληπτική κρίση
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Θάμβος όρασης
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση, υπόταση, συμπεριλαμβανομένης της ορθοστατικής υπότασης, περιφερικό αίσθημα ψύχους
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	Φαρυγγίτιδα, στοματοφαρυγγικό άλγος, βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος (άνω και κάτω κοιλιακής χώρας), ναυτία, διάρροια (συμπεριλαμβανομένης σοβαρής μορφής με ηλεκτρολυτικές διαταραχές), έμετος, δυσπεψία
	Συχνές	Ανορεξία, μετεωρισμός, στοματικό έλκος, αιμορραγία από το γαστρεντερικό, γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος, παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένων αυξημένων επιπέδων των AST, ALT, GGT),

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ενήλικες ασθενείς		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (συμπεριλαμβανομένου ίκτερου)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Κνησμός, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου ερυθρηματώδους και κηλιδοβλατιδώδους)
	Συχνές	Ακμή
	Σπάνιες	Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία και οσφυαλγία
	Συχνές	Μυοσίτιδα, ραβδομύωση, μυαλγία, μυοπάθεια/αυξημένη CPK
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Αυξημένη ούρηση, νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. ολιγουρία, αυξημένη κρεατινίνη)
	Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
	Μη γνωστές	Νεφρολιθίαση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Μηνορραγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση συμπεριλαμβανομένης της εξασθένησης, έξαψη, αίσθημα θερμότητας
	Συχνές	Πυρετός, απώλεια βάρους
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αυξημένη αμυλάση, μειωμένη ελεύθερη και ολική θυροξίνη
	Όχι συχνές	Αυξημένη γλυκόζη, αυξημένο μαγνήσιο, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για τη ριτοναβίρη

Έχουν σημειωθεί αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών που υπερβαίνουν το πενταπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου, ηπατίτιδα και ίκτερος σε ασθενείς που λάμβαναν ριτοναβίρη μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά.

Μεταβολικές παράμετροι

Το βάρος και τα επίπεδα λιπιδίων και γλυκόζης στο αίμα μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας.

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (Combination Antiretroviral Therapy, CART), ενδέχεται να εμφανιστεί μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Έχουν αναφερθεί επίσης αυτοάνοσες διαταραχές (όπως νόσος Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα). Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι πιο κυμαινόμενος και μπορεί να παρουσιαστούν αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Έχει παρατηρηθεί παγκρεατίτιδα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ριτοναβίρη, συμπεριλαμβανομένων αυτών που εμφάνισαν υπερτριγλυκεριδαιμία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχουν παρατηρηθεί θάνατοι. Οι ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο αυξημένων τριγλυκεριδίων και παγκρεατίτιδας.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, ειδικά σε ασθενείς με γενικά αποδεκτούς παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο HIV ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Η συχνότητα αυτού του συμβάντος δεν είναι γνωστή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

▪ **Σύνοψη των σχετικών φαρμακολογικών ιδιοτήτων**

Μηχανισμός δράσης

Το PF-07321332 είναι ένας πεπτιδομιμητικός αναστολέας της πρωτεάσης 3C-like (3CL) του κορονοϊού, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεάσης 3CL του SARS-CoV-2. Η αναστολή της πρωτεάσης 3CL την καθιστά μη-αποτελεσματική στην επεξεργασία πρόδρομων πολυπρωτεϊνικών ενώσεων, γεγονός που οδηγεί σε αποτροπή του ιικού πολλαπλασιασμού.

Η ριτοναβίρη αναστέλλει τον διαμεσολαβούμενο από το CYP3A μεταβολισμό του PF-07321332, παρέχοντας συνεπώς αυξημένες συγκεντρώσεις του PF-07321332 στο πλάσμα.

Αντι-ϊική δραστηριότητα

Το PF-07321332 παρουσίασε αντι-ϊική δραστηριότητα έναντι της λοίμωξης από SARS-CoV-2 των κυττάρων dNHBE, μιας κύριας ανθρώπινης επιθηλιακής κυτταρικής σειράς πνευμονικών κυψελίδων (τιμή EC₅₀ 61,8 nM και τιμή EC₉₀ 181 nM) μετά από έκθεση 3 ημερών στο φάρμακο. Το PF-07321332 είχε αντι-ϊική δραστηριότητα σε κυτταρικές καλλιέργειες (με τιμές EC50 στο χαμηλό νανομοριακό εύρος ≤ 3πλάσιες σε σχέση με το USA-WA1/2020) έναντι απομονωμένων στελεχών SARS-CoV-2 που ανήκουν στις παραλλαγές Άλφα (B.1.1.7), Βήτα (B.1.351), Γάμμα (P.1), Δέλτα (B.1.617.2) και Λάμδα (C.37). Η παραλλαγή Βήτα (B.1.351) ήταν η λιγότερο ευαίσθητη παραλλαγή που εξετάστηκε, με περίπου 4 φορές μειωμένη ευαισθησία σε σχέση με το απομονωμένο στέλεχος USA-WA1/2020.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα *in vitro* δεδομένα για την αντι-ϊική δραστηριότητα έναντι της παραλλαγής Όμικρον.

Αντοχή

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την αντι-ϊική αντοχή στο PF-07321332 αναφορικά με τον SARS-CoV-2. Μελέτες για την εκτίμηση της επαγωγής αντοχής στο PF-07321332 με τον SARS-CoV-2 σε κυτταρική καλλιέργεια και κλινικές μελέτες δεν έχουν ολοκληρωθεί. Είναι διαθέσιμη μόνο *in vitro* μελέτη εκτίμησης της επαγωγής αντοχής με την 3CL πρωτεάση του ιού της ηπατίτιδας των ποντικών MHV-3CL. Η μελέτη έδειξε μείωση 4,4 έως 5 φορές της ευαισθησίας του PF-07321332 σε μεταλλαγμένους ιούς με 5 μεταλλάξεις (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) στην πρωτεάση MHV-3CL μετά από 10 διαδοχικές κυτταρικές ανακαλλιέργειες. Η σημασία αυτού του ευρήματος για τον SARS-CoV-2 δεν είναι γνωστή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση του PF-07321332 στο διάστημα QTcF σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διασταυρούμενη μελέτη (cross-over study) σε 10 υγιείς ενήλικες. Το προβλεπόμενο από το μοντέλο ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης (CI) 90% για την αξιολόγηση του προσαρμοσμένου κατά την έναρξη και μετά από ριτοναβίρη QTcF ήταν 1,96 ms σε περίπου 4 φορές υψηλότερη συγκέντρωση από τη μέση μέγιστη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση μετά από μία θεραπευτική δόση PF-07321332/ριτοναβίρης 300 mg/100 mg.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του PF-07321332/ριτοναβίρη έχει μελετηθεί σε υγιείς συμμετέχοντες.

Η ριτοναβίρη χορηγείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής μαζί με το PF-07321332, οδηγώντας σε υψηλότερες συστηματικές συγκεντρώσεις του PF-07321332. Σε υγιείς συμμετέχοντες σε κατάσταση νηστείας, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) μιας εφάπαξ δόσης 150 mg PF-07321332 που χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ήταν περίπου 2 ώρες σε σύγκριση με 7 ώρες μετά τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 250 mg/100 mg PF-07321332/ριτοναβίρη, υποστηρίζοντας έτσι, ένα σχήμα χορήγησης δύο φορές ημερησίως.

Κατά τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης PF-07321332/ριτοναβίρη 250 mg/100 mg ως σκεύασμα πόσιμου εναιωρήματος σε υγιείς συμμετέχοντες σε κατάσταση νηστείας, η γεωμετρική μέση (CV%) μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) και το εμβαδόν (περιοχή) κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου στο πλάσμα από τον χρόνο 0 έως τη στιγμή της τελευταίας μέτρησης (AUC_{last}) ήταν 2,88 ug/ml (25%) και 27,6 ug*hr/ml (13%), αντίστοιχα. Κατά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων PF-07321332/ριτοναβίρη 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg και 500 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως, η αύξηση της συστηματικής έκθεσης σε σταθερή κατάσταση φαίνεται να είναι μικρότερη από την αντίστοιχη ανάλογη σύμφωνα με τη δόση. Με τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων επί 10 ημέρες επιτεύχθηκε σταθερή κατάσταση κατά την Ημέρα 2, με περίπου 2πλάσια συσσώρευση. Οι συστηματικές εκθέσεις κατά την Ημέρα 5 ήταν παρόμοιες με αυτές την Ημέρα 10 σε όλες τις δόσεις.

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης PF-07321332/ριτοναβίρη 300 mg/100 mg, η γεωμετρική μέση συγκέντρωση C_{max} του PF-07321332 (CV%) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου στο πλάσμα από τον χρόνο 0 έως το άπειρο (AUC_{inf}) ήταν 2,21 ug/ml (33) και 23,01 ug*hr/ml (23), αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος (εύρος) έως τη C_{max} (T_{max}) ήταν 3,00 ώρες (1,02-6,00). Ο αριθμητικός μέσος (+SD) χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής φάσης αποβολής ήταν 6,1 (1,8) ώρες.

Μετά την από του στόματος μιας εφάπαξ δόσης χορήγηση PF-07321332/ριτοναβίρη 300 mg/100 mg, η γεωμετρική μέση συγκέντρωση C_{max} της ριτοναβίρης (CV%) και το AUC_{inf} ήταν 0,36 ug/ml (46) και 3,60 ug*hr/ml (47), αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος (εύρος) έως τη C_{max} (T_{max}) ήταν 3,98 ώρες (1,48-4,20). Ο αριθμητικός μέσος (+SD) χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής φάσης αποβολής ήταν 6,1 (2,2) ώρες.

Επίδραση της τροφής στην απορρόφηση από του στόματος

Η χορήγηση δόσης με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά αύξησε μετρίως την έκθεση στο PF-07321332 (περίπου 15% αύξηση της μέσης C_{max} και 1,6% αύξηση της μέσης AUC_{last}) σε σχέση με τις συνθήκες νηστείας μετά τη χορήγηση ενός σκευάσματος εναιωρήματος του PF-07321332 συγχωρηγούμενου με δισκία ριτοναβίρης.

Κατανομή

Η δέσμευση του PF-07321332 στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι περίπου 69%.

Η δέσμευση της ριτοναβίρης στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι περίπου 98-99%.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* που αξιολόγησαν το PF-07321332 χωρίς συγχωρήγηση ριτοναβίρης υποδηλώνουν ότι το PF-07321332 μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Το PF-07321332 δεν αναστέλλει αναστρέψιμο το CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ή CYP1A2 *in vitro* σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Το PF-07321332 δεν είναι ούτε επαγωγέας ούτε υπόστρωμα άλλων ενζύμων του CYP. Η χορήγηση του PF-07321332 με ριτοναβίρη αναστέλλει τον μεταβολισμό του PF-07321332. Στο πλάσμα, η μόνη σχετιζόμενη με το φάρμακο ουσία που παρατηρήθηκε ήταν το αμετάβλητο PF-07321332. Ήσσονες οξειδωτικοί μεταβολίτες παρατηρήθηκαν στα κόπρανα και στα ούρα.

Μελέτες *in vitro* με χρήση ανθρώπινων ηπατικών μικροσωμάτων κατέδειξαν ότι το κυτόχρωμα P450 3A (CYP3A) είναι η κύρια ισομορφή που εμπλέκεται στον μεταβολισμό της ριτοναβίρης, αν και το CYP2D6 συμβάλλει επίσης στον σχηματισμό του μεταβολίτη οξειδωσης M-2.

Χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης έχουν καταδείξει σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική άλλων αναστολέων πρωτεάσης (και άλλων προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4), και άλλοι αναστολείς πρωτεάσης του HIV μπορεί να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της ριτοναβίρης.

Αποβολή

Η κύρια οδός αποβολής του PF-07321332 όταν χορηγήθηκε με ριτοναβίρη ήταν η νεφρική απέκκριση του άθικτου φαρμάκου. Περίπου 49,6% και 35,3% της χορηγούμενης δόσης PF-07321332 300 mg ανακτήθηκε στα ούρα και στα κόπρανα, αντίστοιχα. Το PF-07321332 ήταν η κύρια ουσία που σχετίζονταν με το φάρμακο μεταξύ των απεκκρινόμενων ουσιών, ενώ μικρές ποσότητες μεταβολιτών προέρχονταν από αντιδράσεις υδρόλυσης στα απεκκρίματα. Στο πλάσμα, η μόνη σχετιζόμενη με το φάρμακο ουσία που μπορούσε να ποσοτικοποιηθεί ήταν το αμετάβλητο PF-07321332.

Μελέτες σε ανθρώπους με ραδιοσημασμένη ριτοναβίρη κατέδειξαν ότι η αποβολή της ριτοναβίρης γίνεται κυρίως μέσω του ήπατος και των χοληφόρων. Περίπου το 86% της ραδιοσημασμένης ουσίας ανακτήθηκε από τα κόπρανα, μέρος του οποίου αναμένεται να είναι μη απορροφηθείσα ριτοναβίρη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική του PF-07321332/ριτοναβίρη με βάση την ηλικία και το φύλο δεν έχει αξιολογηθεί.

Φυλετικές ή εθνικές ομάδες

Η συστηματική έκθεση σε Ιάπωνες συμμετέχοντες ήταν αριθμητικά χαμηλότερη, αλλά όχι κλινικά σημαντικά διαφορετική από εκείνη των Δυτικών συμμετεχόντων.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε σύγκριση με υγιή άτομα ελέγχου χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, η C_{max} και το AUC του PF-07321332 σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ήταν 30% και 24% υψηλότερα, σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ήταν 38% και 87% υψηλότερα και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ήταν 48% και 204% υψηλότερα, αντίστοιχα.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του PF-07321332/ριτοναβίρη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Μελέτες αλληλεπίδρασης που διενεργήθηκαν με το PF-07321332/ριτοναβίρη

Το CYP3A4 ήταν ο κύριος παράγοντας του οξειδωτικού μεταβολισμού του PF-07321332, όταν το PF-07321332 εξετάστηκε μόνο του σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα. Η ριτοναβίρη είναι ένας αναστολέας του CYP3A και αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του PF-07321332 και άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A. Παρότι συγχορηγείται με ριτοναβίρη ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή, υπάρχει η δυνατότητα για τους ισχυρούς αναστολείς και επαγωγείς να μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική του PF-07321332.

Οι επιδράσεις της συγχορήγησης του PAXLOVID με ιτρακοναζόλη (αναστολέας του CYP3A) και καρβαμαζεπίνη (επαγωγέας του CYP3A) στα AUC και C_{max} του PF-07321332 συνοψίζονται στον Πίνακα 4 (επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο PF-07321332).

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: φαρμακοκινητικές παράμετροι για το PF-07321332 παρουσία των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Δόση (σχήμα)		N	Λόγος (σε συνδυασμό με συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν/ως μονοθεραπεία) των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του PF-07321332 (90% CI), καμία επίδραση = 1,00	
	Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	PF-07321332/ριτοναβίρη		C_{max}	AUC ^a
Καρβαμαζεπίνη ^β	300 mg δύο φορές ημερησίως (16 δόσεις)	300 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως (5 δόσεις)	9	56,82 (47,04, 68,62)	44,50 (33,77, 58,65)

Ιτρακοναζόλη	200 mg μία φορά ημερησίως (8 δόσεις)	300 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως (5 δόσεις)	11	118,57 (112,50, 124,97)	138,82 (129,25, 149,11)
--------------	--------------------------------------	--	----	----------------------------	----------------------------

Συντμήσεις: AUC=εμβαδόν (περιοχή) κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, C_{max}=μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος.

α. Για την καρβαμαζεπίνη, AUC=AUC_{inf}, για την ιτρακοναζόλη, AUC=AUC_{tau}.

β. Καρβαμαζεπίνη τιτλοποιημένη έως τα 300 mg δύο φορές ημερησίως από την Ημέρα 8 έως την Ημέρα 15 (π.χ. 100 mg δύο φορές ημερησίως από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 3 και 200 mg δύο φορές ημερησίως από την Ημέρα 4 έως την Ημέρα 7).

▪ Σύνοψη των σχετικών κλινικών ιδιοτήτων

Η αποτελεσματικότητα του PAXLOVID βασίζεται στην ενδιάμεση ανάλυση της μελέτης EPIC-HR, μιας τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης Φάσης 2/3 σε μη νοσηλευόμενους συμπτωματικούς ενήλικες συμμετέχοντες με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη διάγνωση λοίμωξης από SARS-CoV-2. Η προκαταρκτική παρουσίαση της τελικής ανάλυσης του κύριου καταληκτικού σημείου έχει γίνει διαθέσιμη και παρουσιάζει σταθερά επίπεδα αποτελεσματικότητας. Αναμένεται η έκθεση της τελικής ανάλυσης της μελέτης .

Οι κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη συμμετέχοντες ήταν 18 ετών και άνω με τουλάχιστον 1 από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή νόσο: διαβήτης, παχυσαρκία (BMI > 25), χρόνια πνευμονοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του άσθματος), χρόνια νεφροπάθεια, ενεργός καπνιστής, ανοσοκατασταλτική νόσος ή ανοσοκατασταλτική αγωγή, καρδιαγγειακή νόσος, υπέρταση, δρεπανοκυτταρική νόσος, νευροαναπτυξιακές διαταραχές, ενεργός καρκίνος, εξάρτηση από τεχνολογικά προϊόντα σχετιζόμενη με ιατρικό λόγο ή ηλικία 60 ετών και άνω, ανεξάρτητα από τις συννοσηρότητες. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα που είχαν εμβολιαστεί ή με γνωστό ιστορικό προηγούμενης λοίμωξης COVID-19.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες με έναρξη συμπτωμάτων της COVID-19 ≤ 5 ημέρες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας είναι το ποσοστό των συμμετεχόντων με νοσηλεία που σχετίζεται με την COVID-19 ή θάνατο από οποιαδήποτε αιτία έως την Ημέρα 28 στην ομάδα ανάλυσης με τροποποιημένη πρόθεση για θεραπεία (modified Intent-To-Treat, mITT) (όλοι οι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία, με έναρξη συμπτωμάτων ≤ 3 ημέρες, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία επίσκεψη μετά την έναρξη και δεν έλαβαν, ούτε αναμενόταν να λάβουν, αγωγή με θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα για την COVID-19).

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν αξιολογήσεις της νοσηλείας για COVID-19 ή του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία έως την Ημέρα 28 στην ομάδα ανάλυσης mITT1 (όλοι οι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία, με έναρξη συμπτωμάτων ≤ 5 ημέρες, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία επίσκεψη μετά την έναρξη και δεν έλαβαν, ούτε αναμενόταν να λάβουν αγωγή με θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα για την COVID-19). Οι συμμετέχοντες που είτε λάμβαναν, είτε αναμενόταν να λάβουν αγωγή με θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα για την COVID-19 κατά τη στιγμή της τυχαιοποίησης αποκλείστηκαν από τις αναλύσεις mITT και mITT1 (8,2%).

Συνολικά 1.361 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε PAXLOVID, είτε εικονικό φάρμακο. Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν 45 έτη, με 11,4% των συμμετεχόντων να είναι 65 ετών και άνω (το 2,9% 75 ετών και άνω), το 52% ήταν άνδρες, το 63% ήταν λευκοί, το 5% ήταν μαύροι, το 48% ήταν ισπανόφωνοι ή Λατινοαμερικανοί και το 20% ήταν Ασιάτες. Το 63% των συμμετεχόντων είχε έναρξη των συμπτωμάτων ≤ 3 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας της μελέτης, το 79,4% είχε BMI > 25 kg/m² (36,7% BMI > 30 kg/m²), το 32,4% είχε υπέρταση, ενώ το 12,9% είχε σακχαρώδη διαβήτη. Το 55,6% των συμμετεχόντων ήταν ορολογικά θετικοί κατά την έναρξη. Το μέσο (SD) ιικό φορτίο κατά την έναρξη ήταν 4,71 log₁₀ αντίγραφα/ml (2,78).

Συνολικά, τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων PAXLOVID και εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 5: Εξέλιξη της COVID-19 (νοσηλεία ή θάνατος) έως την Ημέρα 28 σε συμπτωματικούς ενήλικες με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο, ομάδα ανάλυσης mITT

	PAXLOVID 300 mg/100 mg	Εικονικό φάρμακο
--	-----------------------------------	-------------------------

Αριθμός ασθενών (%)	389	385
Ασθενείς με νοσηλεία ή θάνατο ^α (%)	3 (0,8%)	27 (7,0%)
Εκτιμώμενο ποσοστό στις 28 ημέρες [95% CI], %	0,78 (0,25, 2,39)	7,09 (4,92, 10,17)
Μείωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο [95% CI]* τιμή p**	- 6,32 (-9,04, -3,59) p<0,0001	

*Αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95% μη προσαρμοσμένο για πολλαπλότητα. Το αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95% προσαρμοσμένο για πολλαπλότητα για την ενδιάμεση ανάλυση είναι [-10,61% έως -2,02%].

**Αμφίπλευρο επίπεδο σημαντικότητας 0,002.

Συντμήσεις: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, mITT=τροποποιημένη ομάδα με πρόθεση για θεραπεία. Όλοι οι συμμετέχοντες που εκχωρήθηκαν τυχαία στην παρέμβαση της μελέτης, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση της παρέμβασης της μελέτης, με τουλάχιστον 1 επίσκεψη μετά την έναρξη έως την Ημέρα 28, οι οποίοι κατά την έναρξη δεν έλαβαν, ούτε αναμενόταν να λάβουν αγωγή με θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα για την COVID-19 και η λήψη θεραπείας ξεκίνησε ≤ 3 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της COVID-19.

α. Νοσηλεία που σχετίζεται με την Covid-19 ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία.

Δεν αναφέρθηκε κανένας θάνατος στην ομάδα του PAXLOVID σε σύγκριση με 7 θανάτους στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Οι αναλύσεις mITT1 θεωρούνται πιο αντιπροσωπευτικές για τον πληθυσμό ενδιαφέροντος (έναρξη εντός 5 ημερών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων και σύσταση για τη δοσολογία).

Πίνακας 6: Εξέλιξη της COVID-19 (νοσηλεία ή θάνατος) έως την Ημέρα 28 σε συμπτωματικούς ενήλικες με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο - ομάδα ανάλυσης mITT1

	PAXLOVID 300 mg/100 mg	Εικονικό φάρμακο
Αριθμός ασθενών	N=607	N=612
Ασθενείς με νοσηλεία ή θάνατο ^α (%)	6 (1,0%)	41 (6,7%)
Εκτιμώμενο ποσοστό στις 28 ημέρες [95% CI], %	1,00 (0,45, 2,21)	6,76 (5,03, 9,04)
Μείωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο [95% CI] τιμή p	-5,77 (-7,92, -3,61) p<0,0001	
Αρνητικός ορολογικός έλεγχος	n=256	n=272
Ασθενείς με νοσηλεία ή θάνατο ^α (%)	5 (2,0%)	36 (13,2%)
Εκτιμώμενο ποσοστό στις 28 ημέρες [95% CI], %	1,98 (0,83, 4,69)	13,43 (9,88, 18,13)
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο [95% CI], % τιμή p	-11,45 (-15,89, -7,02) p<0,0001	
Θετικός ορολογικός έλεγχος	n=344	n=332
Ασθενείς με νοσηλεία ή θάνατο ^α (%)	1 (0,3%)	5 (1,5%)
Εκτιμώμενο ποσοστό στις 28 ημέρες [95% CI], %	0,29 (0,04, 2,05)	1,51 (0,63, 3,60)
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο [95% CI], % τιμή p	-1,22 (-2,66, 0,21) p=0,0947	

Συντμήσεις: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, mITT1=τροποποιημένη ομάδα ανάλυσης με πρόθεση για θεραπεία που περιλαμβάνει όλους τους συμμετέχοντες που εκχωρήθηκαν τυχαία στην παρέμβαση της μελέτης, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση της παρέμβασης της μελέτης, με τουλάχιστον 1 επίσκεψη μετά από την έναρξη έως την Ημέρα 28, οι οποίοι κατά την έναρξη δεν έλαβαν, ούτε

αναμενόταν να λάβουν αγωγή με θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα για την COVID-19 και έλαβαν θεραπεία ≤ 5 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της COVID-19.

α. Νοσηλεία που σχετίζεται με την Covid-19 ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία.

Δεν αναφέρθηκε κανένας θάνατος στην ομάδα του PAXLOVID σε σύγκριση με 10 θανάτους στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 7: Εξέλιξη της COVID-19 (νοσηλεία ή θάνατος) έως την Ημέρα 28 σε συμπτωματικούς ενήλικες με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο, ασθενείς mITT1 με έναρξη θεραπείας >3 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων

	PAXLOVID 300 mg/100 mg	Εικονικό φάρμακο
Αριθμός ασθενών	N=218	N=227
Ασθενείς με νοσηλεία ή θάνατο ^a (%)	3 (1,4%)	14 (6,2%)
Εκτιμώμενο ποσοστό στις 28 ημέρες [95% CI], %	140 (0,45, 4,29)	6,19 (3,72, 10,24)
Μείωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο [95% CI] τιμή p	-4,79 (-8,31, -1,28) 0,0076	

Συντμήσεις: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, mITT1=τροποποιημένη ομάδα ανάλυσης με πρόθεση για θεραπεία που περιλαμβάνει όλους τους συμμετέχοντες που εκχωρήθηκαν τυχαία στην παρέμβαση της μελέτης, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση της παρέμβασης της μελέτης, με τουλάχιστον 1 επίσκεψη μετά από την έναρξη έως την Ημέρα 28, οι οποίοι κατά την έναρξη δεν έλαβαν, ούτε αναμενόταν να λάβουν αγωγή με θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα για την COVID-19 και έλαβαν θεραπεία ≤ 5 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της COVID-19.

α. Νοσηλεία που σχετίζεται με την Covid-19 ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία.

Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας για την mITT1 ήταν σύμφωνα σε όλες τις υποομάδες των συμμετεχόντων, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας (≥ 65 ετών) και του BMI (BMI > 25 και BMI > 30).

• **Προκλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια**

Δεν έχει διενεργηθεί κάποια μη κλινική μελέτη ασφάλειας με το PF-07321332 σε συνδυασμό με ριτοναβίρη.

Τοξικολογία

Οι μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις PF-07321332 σε αρουραίους και πιθήκους διάρκειας έως και 1 μήνα δεν είχαν ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητα ευρήματα.

Οι μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις ριτοναβίρης σε ζώα προσδιόρισαν ως κύρια όργανα-στόχους το ήπαρ, τον αμφιβληστροειδή, τον θυρεοειδή αδένα και τους νεφρούς. Οι ηπατικές αλλαγές αφορούσαν ηπατοκυτταρικά, χολικά και φαγοκυτταρικά στοιχεία και συνοδεύονταν από αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων. Παρατηρήθηκε υπερπλασία του μελαγχρωματικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς και εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς σε όλες τις μελέτες σε τρωκτικά που διεξήχθησαν με τη ριτοναβίρη, τα οποία όμως δεν έχουν παρατηρηθεί σε σκύλους. Στοιχεία μεγάλης μεγέθυνσης υποδηλώνουν ότι αυτές οι αλλαγές στον αμφιβληστροειδή μπορεί να οφείλονται σε φωσφολιπιδίαση. Ωστόσο, οι κλινικές δοκιμές δεν αποκάλυψαν ενδείξεις οφθαλμικών αλλαγών στον άνθρωπο οι οποίες προκαλούνται από το φάρμακο. Όλες οι μεταβολές του θυρεοειδούς ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της ριτοναβίρης. Η κλινική έρευνα σε ανθρώπους δεν αποκάλυψε καμία κλινικά σημαντική μεταβολή στις δοκιμασίες θυρεοειδικής λειτουργίας.

Σε αρουραίους σημειώθηκαν νεφρικές μεταβολές που περιλαμβάνουν σωληναριακή εκφύλιση, χρόνια φλεγμονή και πρωτεϊνουρία και θεωρείται ότι οφείλονται σε αυθόρμητη νόσο ειδική για το συγκεκριμένο είδος. Επιπλέον, σε κλινικές δοκιμές δεν σημειώθηκαν κλινικά σημαντικές νεφρικές ανωμαλίες.

Καρκινογένεση

Το PAXLOVID δεν έχει αξιολογηθεί ως προς τη δυνατότητα πρόκλησης καρκινογένεσης.

Το PF-07321332 δεν έχει αξιολογηθεί ως προς τη δυνατότητα πρόκλησης καρκινογένεσης.

Μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης της ριτοναβίρης σε ποντίκια και αρουραίους αποκάλυψαν καρκινογόνο δυναμικό ειδικά για αυτά τα είδη, αλλά δεν θεωρούνται σχετικές για τον άνθρωπο.

Γονοτοξικότητα

Το PAXLOVID δεν έχει αξιολογηθεί ως προς τη δυνατότητα πρόκλησης γονοτοξικότητας.

Το PF-07321332 δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά δοκιμασιών, συμπεριλαμβανομένης της βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, της χρωμοσωμικής παρέκκλισης με χρήση ανθρώπινων λεμφοβλαστοειδών κυττάρων TK6 και *in vivo* δοκιμασιών μικροπυρήνων σε αρουραίους.

Η ριτοναβίρη βρέθηκε να είναι αρνητική ως προς τη μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δράση σε μια σειρά δοκιμασιών *in vitro* και *in vivo*, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμασίας αντίστροφης βακτηριακής μετάλλαξης Ames με χρήση *S. typhimurium* και *E. coli*, της δοκιμασίας λεμφώματος ποντικού, της δοκιμασίας μικροπυρήνων ποντικού και των δοκιμασιών χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

PF-07321332

Σε μια μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με το PF-07321332 επιδράσεις στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική απόδοση σε δόσεις έως 1.000 mg/kg/ημέρα που αντιπροσωπεύουν αύξηση κατά 12/4,3 φορές με βάση την προβλεπόμενη ανθρώπινη C_{max}/AUC_{24} με δόση PF-07321332/ριτοναβίρης 300 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως.

Η πιθανή εμβρυϊκή τοξικότητα του PF-07321332 αξιολογήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια. Δεν υπήρξε καμία επίδραση που να σχετίζεται με το PF-07321332 στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους μέχρι την υψηλότερη δόση των 1.000 mg/kg/ημέρα (περιθώριο έκθεσης 16πλάσιο/7,8πλάσιο με βάση τη συνολική C_{max}/AUC_{24} σε σχέση με τις προβλεπόμενες εκθέσεις στον άνθρωπο με δόση PF-07321332/ριτοναβίρης 300 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως). Στη μελέτη EFD σε κουνέλια, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες, σχετιζόμενες με το PF-07321332, χαμηλότερες τιμές σωματικού βάρους του εμβρύου στην υψηλότερη δόση των 1.000 mg/kg/ημέρα, παρουσία μη δυσμενών, χαμηλού μεγέθους επιδράσεων στη μεταβολή του σωματικού βάρους της μητέρας και στην κατανάλωση τροφής. Τα ευρήματα αυτά δεν παρουσιάστηκαν στην ενδιάμεση δόση των 300 mg/kg/ημέρα (10πλάσιο/2,8πλάσιο C_{max}/AUC_{24} σε σχέση με την προβλεπόμενη κλινική έκθεση).

Ριτοναβίρη

Η ριτοναβίρη δεν είχε επιδράσεις στη γονιμότητα των αρουραίων.

Η τοξικότητα στην ανάπτυξη που παρατηρήθηκε σε αρουραίους (εμβρυϊκή θνησιμότητα, μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος, καθυστερήσεις οστεοποίησης και σπλαγχνικές μεταβολές, συμπεριλαμβανομένης της καθυστερημένης καθόδου των όρχεων) παρουσιάστηκε κυρίως σε τοξική για τη μητέρα δοσολογία. Τοξικότητα στην ανάπτυξη σε κουνέλια (εμβρυϊκή θνησιμότητα, μειωμένο αριθμό απογόνων και μειωμένα εμβρυϊκά βάρη) παρουσιάστηκε σε τοξική για τη μητέρα δοσολογία.

7. ΟΡΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Για πληροφορίες σχετικά με την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παράγραφο 6.