

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Raxlovid 150 mg + 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ροζ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg νιρματρελβίρης.
Κάθε λευκό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ριτοναβίρης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε ροζ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 150mg νιρματρελβίρης περιέχει 176 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Νιρματρελβίρη

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).
Ροζ, οβάλ, με διαστάσεις περίπου 17,6 mm σε μήκος και 8,6 mm σε πλάτος, με χαραγμένο το «PFE» στη μία πλευρά και το «3CL» στην άλλη πλευρά.

Ριτοναβίρη

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).
Λευκά έως υπόλευκα δισκία σχήματος καψακίου, με διαστάσεις περίπου 17,1 mm σε μήκος και 9,1 mm σε πλάτος, με χαραγμένο το «H» στη μία πλευρά και το «R9» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Raxlovid ενδείκνυται για τη θεραπεία της νόσου του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) σε ενήλικες για τους οποίους δεν απαιτείται συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου και οι οποίοι έχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19 (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 300 mg νιρματρελβίρης (δύο δισκία των 150 mg) με 100 mg ριτοναβίρης (ένα δισκίο των 100 mg), τα οποία λαμβάνονται όλα μαζί από του στόματος κάθε 12 ώρες επί 5 ημέρες. Το Raxlovid θα πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν συντομότερα μετά από τη διάγνωση της νόσου COVID-19 και εντός 5 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Συνιστάται η

ολοκλήρωση του πλήρους κύκλου θεραπείας 5 ημερών, ακόμη και αν ο ασθενής χρειαστεί νοσηλεία λόγω σοβαρής ή κρίσιμης μορφής νόσου COVID-19 μετά την έναρξη της θεραπείας με Paxlovid.

Εάν ο ασθενής παραλείψει μια δόση του Paxlovid εντός 8 ωρών από την ώρα που συνήθως λαμβάνεται, ο ασθενής θα πρέπει να τη λάβει το συντομότερο δυνατό και να συνεχίσει το κανονικό πρόγραμμα χορήγησης δόσεων. Εάν ο ασθενής παραλείψει μια δόση για περισσότερες από 8 ώρες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει τη δόση που παραλείφθηκε αλλά να λάβει την επόμενη δόση κατά την κανονικά προγραμματισμένη ώρα. Ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει διπλή δόση για να αναπληρώσει τη δόση που έχει παραλειφθεί.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR \geq 60 έως < 90 mL/min). Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR \geq 30 έως < 60 mL/min), η δόση του Paxlovid θα πρέπει να μειωθεί σε νιματρελβίρη/ριτοναβίρη 150 mg/100 mg, κάθε 12 ώρες για 5 ημέρες ώστε να αποφευχθεί η υπερ-έκθεση (αυτή η προσαρμογή δόσης δεν έχει δοκιμαστεί κλινικά). Το Paxlovid δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία [eGFR < 30 mL/min, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (ESRD) υπό αιμοκάθαρση] (βλ. παραγράφους 4.4. και 5.2).

Ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία

Η ημερήσια συσκευασία κυψέλης (blister) περιέχει δύο ξεχωριστά μέρη καθένα από τα οποία περιέχει δύο δισκία νιματρελβίρης και ένα δισκίο ριτοναβίρης, που αντιστοιχούν στην ημερήσια χορήγηση της τυπικής δόσης.

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Paxlovid για ασθενείς με είτε ήπια (Child-Pugh κατηγορίας A), είτε μέτρια (Child-Pugh κατηγορίας B) ηπατική δυσλειτουργία. Το Paxlovid δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh κατηγορίας C) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4. και 5.2).

Συγχορηγούμενη θεραπεία με θεραπευτικό σχήμα που περιέχει ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Paxlovid. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) οι οποίοι λαμβάνουν θεραπευτικό σχήμα που περιέχει ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη θα πρέπει να συνεχίσουν τη θεραπεία τους όπως ενδείκνυται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από στόματος.

Η νιματρελβίρη πρέπει να συγχορηγείται με ριτοναβίρη. Εάν δεν γίνει σωστή συγχορήγηση της νιματρελβίρης με ριτοναβίρη, θα έχει ως αποτέλεσμα να προκληθούν επίπεδα αυτής της δραστικής ουσίας στο πλάσμα, τα οποία θα είναι ανεπαρκή για την επίτευξη της επιθυμητής θεραπευτικής δράσης.

Το Paxlovid μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην μασώνται, να μην σπάζουν και να μην συνθλιβονται, καθώς δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμα δεδομένα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναγράφονται παρακάτω αποτελούν έναν οδηγό και δεν θεωρούνται ένας πλήρης κατάλογος όλων των πιθανών φαρμακευτικών προϊόντων που αντενδείκνυνται με το Paxlovid.

Φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και για τα οποία οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρές ή/και απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις.

- Ανταγωνιστής των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων: αλφουζοσίνη
- Αντιστηθαγικό: ρανολαζίνη
- Αντιαρρυθμικά: δρονεδαρόνη, προπαφαιρόνη, κινιδίνη
- Αντικαρκινικά φάρμακα: νερατινίμπη, βενετοκλάξη
- Κατά της ουρικής αρθρίτιδας: κολχικίνη
- Αντιισταμινικά: τερφεναδίνη
- Αντιψυχωσικά/νευροληπτικά: λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη
- Φαρμακευτικά προϊόντα για την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη: σιλοδοσίνη
- Καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα: επλερενόνη, ιβαμπραδίνη
- Παράγωγα ερυσιβάδους όλυρας: διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργοβίνη
- Παράγοντες κινητικότητας του γαστρεντερικού: σισαπρίδη
- Ανοσοκατασταλτικά: βοκλοσπορίνη
- Παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων:
 - Αναστολείς της HMG CoA αναγωγάσης: λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη
 - Αναστολέας της μικροσωμιακής πρωτεΐνης μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTTP): λομιταπίδη
- Φαρμακευτικά προϊόντα για την ημικρανία: ελετριπτάνη
- Ανταγωνιστές των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων: φινερενόνη
- Ανταγωνιστές οπιοειδών: ναλοξεγκόλη
- Αναστολείς της PDE-5: αβαναφίλη, σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρντεναφίλη
- Ηρεμιστικά/υπνωτικά: κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη από στόματος και τριαζολάμη
- Ανταγωνιστές υποδοχέων της βαζοπρεσίνης: τολβαπτάνη

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A, όπου οι σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις της νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης στο πλάσμα μπορεί να σχετίζονται με το ενδεχόμενο απώλειας της ιολογικής ανταπόκρισης και πιθανή αντοχή.

- Αντιβιοτικά: ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη
- Αντικαρκινικά φάρμακα: απαλουταμίδη
- Αντισπασμωδικά: καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, πριμιδόνη
- Ενισχυτές ρυθμιστών της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης: λουμακαφτόρη/ιβακαφτόρη
- Φυτικά προϊόντα: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

Το Paxlovid δεν μπορεί να ξεκινήσει αμέσως μετά τη διακοπή των επαγωγέων του CYP3A4 λόγω της καθυστερημένης αντιστάθμισης του επαγωγέα του CYP3A4 που διεκόπη πρόσφατα (βλ. παράγραφο 4.5).

Θα πρέπει να εξεταστεί μια διεπιστημονική προσέγγιση (π.χ. με τη συμμετοχή ιατρών και ειδικών στην κλινική φαρμακολογία) προκειμένου να καθοριστεί ο κατάλληλος χρόνος για την έναρξη του Paxlovid, λαμβάνοντας υπόψη την καθυστερημένη αντιστάθμιση του επαγωγέα του CYP3A που

διεκόπη πρόσφατα και την ανάγκη έναρξης του Paxlovid εντός 5 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών εξαιτίας αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η διαχείριση των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων (DDIs) σε COVID-19 ασθενείς υψηλού κινδύνου που λαμβάνουν πολλαπλές συγχρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές μπορεί να είναι περίπλοκη και να απαιτεί ενδελεχή κατανόηση της φύσης και της έκτασης της αλληλεπίδρασης με όλες τις συγχρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές. Σε ορισμένους ασθενείς, θα πρέπει να εξεταστεί μια διεπιστημονική προσέγγιση (π.χ. με τη συμμετοχή ιατρών και ειδικών στην κλινική φαρμακολογία για τη διαχείριση των DDIs, ειδικά εάν γίνει διακοπή των συγχρηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών, μείωση της δοσολογίας τους ή εάν είναι απαραίτητη η παρακολούθηση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επιδράσεις του Paxlovid σε 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 (βλ. παράγραφο 4.3).

Συγχρηγώση του Paxlovid με αναστολείς της καλσινευρίνης και αναστολείς του mTOR

Απαιτείται διαβούλευση με μια διεπιστημονική ομάδα (π.χ. με τη συμμετοχή ιατρών, ειδικών στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία και/ή ειδικών στην κλινική φαρμακολογία) για την αντιμετώπιση της πολυπλοκότητας αυτής της συγχρηγώσης με στενή και τακτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων των ανοσοκατασταλτικών στον ορό και ρύθμιση της δόσης του ανοσοκατασταλτικού σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Paxlovid

Η έναρξη 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 ενέργειες, που ενδέχεται να οδηγήσουν σε σοβαρά, απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα συμβάντα από μεγαλύτερες εκθέσεις των συγχρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.
- Κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από μεγαλύτερες εκθέσεις του Paxlovid.
- Απώλεια της θεραπευτικής επίδρασης του Paxlovid και πιθανή ανάπτυξη ιολογικής αντοχής.

Βλ. Πίνακα 1 για φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αντενδείκνυνται για ταυτόχρονη χρήση με τη νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη και για δυνητικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Paxlovid. Τα συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επανεξετάζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Paxlovid και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αναφυλαξία, αντιδράσεις υπερευαισθησίας και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και του συνδρόμου Stevens-Johnson) έχουν αναφερθεί με το Paxlovid (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα κλινικά σημαντικής αντίδρασης υπερευαισθησίας ή αναφυλαξίας, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως το Paxlovid και να χορηγηθούν οι απαραίτητες φαρμακευτικές αγωγές ή/και υποστηρικτική θεραπεία.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ESRD). Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.2), η χρήση του Paxlovid σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερ-έκθεση με ενδεχόμενη τοξικότητα. Δεν θα μπορούσε να γίνει σύσταση αναφορικά με την προσαρμογή της δόσης σε αυτό το στάδιο εν αναμονή εξειδικευμένης διερεύνησης. Συνεπώς, το Paxlovid δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 mL/min, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ESRD υπό αιμοκάθαρση).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά και κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς το Paxlovid δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ηπατοτοξικότητα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ριτοναβίρη έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών, κλινική 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.

Αύξηση της αρτηριακής πίεσης

Περιπτώσεις υπέρτασης, γενικά μη σοβαρές και παροδικές, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Paxlovid. Ιδιαίτερη προσοχή, συμπεριλαμβανομένης της τακτικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης, θα πρέπει να δίνεται κυρίως στους ηλικιωμένους ασθενείς, καθώς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρές επιπλοκές της υπέρτασης.

Κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής του HIV-1

Επειδή η νιρματρελβίρη συγχωρηγείται με ριτοναβίρη, ενδέχεται να υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής του HIV-1 στους αναστολείς πρωτεάσης του HIV σε άτομα με μη ελεγχόμενη ή αδιάγνωστη λοίμωξη από HIV-1.

Έκδοχα

Τα δισκία νιρματρελβίρης περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Τα δισκία νιρματρελβίρης και ριτοναβίρης περιέχουν το καθένα λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερα νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Paxlovid

Η νιρματρελβίρη και η ριτοναβίρη είναι υποστρώματα του CYP3A.

Η συγχωρήγηση του Paxlovid με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της νιρματρελβίρης και της ριτοναβίρης στο πλάσμα και να μειώσει τη θεραπευτική επίδραση του Paxlovid.

Η συγχορήγηση του Paxlovid με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της νιματρελβίρης και της ριτοναβίρης στο πλάσμα.

Επιδράσεις του Paxlovid σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικά προϊόντα υποστρώματα του CYP3A4

Το Paxlovid (νιματρελβίρη/ριτοναβίρη) είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A και αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A. Συνεπώς, η συγχορήγηση νιματρελβίρης/ριτοναβίρης 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). Η συγχορήγηση άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4 που μπορεί να οδηγήσει σε δυνητικά σημαντική αλληλεπίδραση (βλ. Πίνακα 1) θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

Φαρμακευτικά προϊόντα υποστρώματα του CYP2D6

Με βάση μελέτες *in vitro*, η ριτοναβίρη έχει υψηλή συγγένεια για αρκετές ισομορφές του κυτοχρώματος P450 (CYP) και μπορεί να αναστείλει την οξείδωση με την παρακάτω ιεραρχημένη σειρά: CYP3A4 > CYP2D6. Η συγχορήγηση του Paxlovid με φαρμακευτικά υποστρώματα του CYP2D6 μπορεί να αυξήσει την συγκέντρωση του υποστρώματος του CYP2D6. .

Φαρμακευτικά προϊόντα υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης

Το Paxlovid έχει επίσης υψηλή συγγένεια για την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και αναστέλλει αυτόν τον μεταφορέα, συνεπώς θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε περίπτωση συγχορηγούμενης θεραπείας. Θα πρέπει να γίνεται στενή παρακολούθηση του φαρμάκου όσο αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα και η μείωση της δόσης μπορεί να προσαρμόζεται ανάλογα ή να αποφεύγεται η συγχορήγηση

Το Paxlovid μπορεί να επάγει τη γλυκουρονίδωση και οξείδωση από τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19, αυξάνοντας έτσι 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.

Με βάση μελέτες *in vitro*, υπάρχει ενδεχόμενο αναστολής των MDR1 και OATP1B1 από τη νιματρελβίρη σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων που πραγματοποιήθηκαν με το Paxlovid καταδεικνύουν ότι οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων οφείλονται κυρίως στη ριτοναβίρη. Ως εκ τούτου, οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που αφορούν την ριτοναβίρη ισχύουν για το Paxlovid.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατίθενται στον Πίνακα 1 αποτελούν έναν οδηγό και δεν θεωρούνται ένας πλήρης κατάλογος όλων των πιθανών φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία αντενδείκνυται ή ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με τη νιματρελβίρη/ριτοναβίρη.

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C_{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
Ανταγωνιστής άλφα ₁ -αδρενεργικών υποδοχέων	↑ Αλφουζοσίνη	Αυξημένες συγκεντρώσεις αλφουζοσίνης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή υπόταση και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
	↑ Ταμσουλοζίνη	Η ταμσουλοζίνη μεταβολίζεται εκτενώς, κυρίως από τα CYP3A4 και CYP2D6, αμφότερα τα οποία αναστέλλονται από τη ριτοναβίρη. Αποφεύγετε την ταυτόχρονη χρήση με το Paxlovid.
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 όταν αυτά τα φάρμακα συγχωρηγούνται με το Paxlovid.
Αναλγητικά	↑ Βουπρενορφίνη (57%, 77%)	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 συγχωρήγηση των δύο.
	↑ Φαιντανύλη, ↑ Οξικωδόνη	Η ριτοναβίρη αναστέλλει το CYP3A4 και κατά συνέπεια αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των ναρκωτικών αναλγητικών στο πλάσμα. Εάν η ταυτόχρονη χρήση με το Paxlovid είναι απαραίτητη, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης αυτών των ναρκωτικών αναλγητικών και παρακολουθήστε στενά τις θεραπευτικές και ανεπιθύμητες επιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής καταστολής). Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις επιμέρους ΠΧΠ.
	↓ Μεθαδόνη (36%, 38%)	Μπορεί να είναι απαραίτητη αυξημένη δόση μεθαδόνης κατά τη συγχωρήγηση 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.
	↓ Μορφίνη	Τα επίπεδα της μορφίνης μπορεί να μειωθούν εξαιτίας της επαγωγής της γλυκουρονιδίωσης από τη συγχωρήγηση με

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		ριτοναβίρη σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή.
	↑Πεθιδίνη	Η συγχορήγηση θα μπορούσε να καταλήξει σε αυξημένες ή παρατεταμένες επιδράσεις οπιοειδούς. Εάν η συγχορήγηση είναι απαραίτητη, εξετάστε τη μείωση της δόσης της πεθιδίνης. Παρακολουθείτε για αναπνευστική καταστολή και παρατεταμένη καταστολή.
	↓Πιροξικάμη	Μειωμένη έκθεση στην πιροξικάμη λόγω επαγωγής του CYP2C9 από το Paxlovid.
Αντισηθαστικά	↑Ρανολαζίνη	Εξαιτίας της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις της ρανολαζίνης αναμένεται να αυξηθούν. Η ταυτόχρονη χορήγηση με ρανολαζίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Αντιαρρυθμικά	↑Αμιωδαρόνη ↑Φλεκαϊνίδη	Δεδομένου του κινδύνου σημαντικής αύξησης της έκθεσης στην αμιωδαρόνη ή στη φλεκαϊνίδη και, συνεπώς, των σχετικών ανεπιθύμητων συμβάντων, δεν θα πρέπει να γίνεται συγχορήγηση, εκτός εάν μπορεί να πραγματοποιηθεί διεπιστημονική διαβούλευση για την ασφαλή καθοδήγησή της.
	↑Διγοξίνη	Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να οφείλεται στην τροποποίηση της διαμεσολαβούμενης από την P-gp εκροής διγοξίνης από τη ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Η συγκέντρωση του φαρμάκου της διγοξίνης αναμένεται να αυξηθεί. Εάν είναι δυνατό, παρακολουθείτε τα επίπεδα της διγοξίνης και την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της διγοξίνης.
	↑Δισοπυραμίδη	Η ριτοναβίρη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δισοπυραμίδης στο πλάσμα, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβάντων, όπως καρδιακές αρρυθμίες. Απαιτείται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης για τη δισοπυραμίδη εάν είναι διαθέσιμη.
	↑Δρονεδαρόνη, ↑Προπαφαινόνη, ↑Κινιδίνη	Η συγχορήγηση ριτοναβίρης είναι πιθανόν να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις δρονεδαρόνης, προπαφαινόνης και κινιδίνης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C_{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
Αντιασθματικό	↓Θεοφυλλίνη (43%, 32%)	Μπορεί να απαιτείται αυξημένη δόση θεοφυλλίνης κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη, εξαιτίας της επαγωγής του CYP1A2.
Αντικαρκινικοί παράγοντες	↑Αμπεμασικλίμπη	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη. Η συγχορήγηση αμπεμασικλίμπης και Paxlovid θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν αυτή η συγχορήγηση κρίνεται αναπόφευκτη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της αμπεμασικλίμπης για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δοσολογίας. Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αμπεμασικλίμπη.
	↑Αφατινίμπη	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής 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 αφατινίμπης με Paxlovid (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της αφατινίμπης). Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αφατινίμπη.
	↑Απαλουταμίδη	Η απαλουταμίδη είναι ένας μέτριος έως ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στη νιματρελβίρη/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 σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της επιληπτικής κρίσης. Η ταυτόχρονη χρήση Paxlovid με απαλουταμίδη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
	↑Σεριτινίμπη	Οι συγκεντρώσεις της σεριτινίμπης 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 σεριτινίμπης

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		με Paxlovid. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της σεριτινίμπης για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δοσολογίας. Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη σεριτινίμπη.
	↑ Δασατινίμπη, ↑ Νιλοτινίμπη, ↑ Βινμπλαστίνη ↑ Βινκριστίνη	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα ενδεχόμενη αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων.
	↑ Ενκοραφενίμπη, ↑ Ιβοσιδενίμπη	Οι συγκεντρώσεις της ενκοραφενίμπης ή της ιβοσιδενίμπης στον ορό μπορεί να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη, κάτι που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων, όπως η παράταση του διαστήματος QT. Αποφεύγετε τη συγχορήγηση με ενκοραφενίμπη ή ιβοσιδενίμπη. Εάν το όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί του κινδύνου και πρέπει να χρησιμοποιηθεί ριτοναβίρη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ασφάλεια.
	↑ Φοσταματινίμπη	Η συγχορήγηση φοσταματινίμπης με ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσει την έκθεση στον μεταβολίτη R406 της φοσταματινίμπης, με αποτέλεσμα σχετιζόμενα με τη δόση ανεπιθύμητα συμβάντα, όπως ηπατοτοξικότητα, ουδετεροπενία, υπέρταση ή διάρροια. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της φοσταματινίμπης για συστάσεις μείωσης της δόσης, εάν παρουσιαστούν αυτά τα συμβάντα.
	↑ Ιμπρουτινίμπη	Οι συγκεντρώσεις της ιμπρουτινίμπης στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου συνδρόμου λύσης του όγκου. Η συγχορήγηση ιμπρουτινίμπης και ριτοναβίρης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί του κινδύνου και πρέπει να χρησιμοποιηθεί ριτοναβίρη, μειώστε τη δόση της ιμπρουτινίμπης στα 140 mg και

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		παρακολουθείτε στενά τον ασθενή για τοξικότητα.
	↑Νερατινίμπη	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 ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της ηπατοτοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.3).
	↑Βενετοκλάξη	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο συνδρόμου λύσης όγκου κατά την έναρξη χορήγησης της δόσης και κατά τη διάρκεια της φάσης αύξησης της δόσης και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3 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).
Αντιπηκτικά φάρμακα	↑Απιξαμπάνη	Ο συνδυασμός P-gr και ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 αυξάνει τα επίπεδα της απιξαμπάνης στο αίμα και αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Οι δοσολογικές συστάσεις για τη συγχορήγηση της απιξαμπάνης με το Paxlovid εξαρτώνται από τη δόση της απιξαμπάνης. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της απιξαμπάνης.
	↑Δαβιγατράνη (94%, 133%)*	Η συγχορήγηση του Paxlovid αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Μειώστε τη δόση της δαβιγατράνης ή αποφύγετε τη συγχορήγηση. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της δαβιγατράνης.
	↑Ριβαροξαμπάνη (153%, 53%)	Η αναστολή του CYP3A και της P-gr οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της ριβαροξαμπάνης που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
	<p>Βαρφαρίνη, ↑↓S-Βαρφαρίνη (9%, 9%), ↓↔R-Βαρφαρίνη (33%)</p>	<p>Συνεπώς, η χρήση του Paxlovid δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη.</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	<p>Καρβαμαζεπίνη*, Φαινοβαρβιτάλη, Φαινυτοΐνη, Πριμιδόνη</p>	<p>Η καρβαμαζεπίνη μειώνει τις τιμές AUC και C_{max} της νιρματρελβίρης κατά 55% και 43%, αντίστοιχα. Η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη και η πριμιδόνη είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στη νιρματρελβίρη και στη ριτοναβίρη και ενδεχόμενη απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης. Η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης, φαινυτοΐνης και πριμιδόνης με Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
	<p>↑Κλοναζεπάμη</p>	<p>Ενδέχεται να χρειαστεί μείωση της δόσης για την κλοναζεπάμη κατά τη συγχορήγηση με το Paxlovid και συνιστάται κλινική παρακολούθηση.</p>
	<p>↓Διβαλπροϊκό, Λαμοτριγίνη</p>	<p>Η ριτοναβίρη όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή επάγει την οξείδωση από το CYP2C9 και τη γλυκουρονιδίωση και ως αποτέλεσμα αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις των αντιεπιληπτικών στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων στον ορό ή των θεραπευτικών επιδράσεων όταν αυτά τα φάρμακα συγχορηγούνται με ριτοναβίρη.</p>
Αντικορτικοστεροειδή	<p>↑Κετοконаζόλη (3,4 φορές, 55%)</p>	<p>Η ριτοναβίρη αναστέλλει τον διαμεσολαβούμενο από το CYP3A μεταβολισμό της κετοконаζόλης. Λόγω της αυξημένης επίπτωσης γαστρεντερικών και ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της κετοконаζόλης κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη.</p>
Αντικαταθλιπτικά	<p>↑Αμιτριπυλίνη, Φλουοξετίνη,</p>	<p>Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα, είναι πιθανό να</p>

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
	Ιμιπραμίνη, Νορτριπυλίνη, Παροξετίνη, Σετραλίνη	αναστείλει το CYP2D6 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ιμιπραμίνης, της αμιτριπυλίνης, της νορτριπυλίνης, της φλουοξετίνης, της παροξετίνης ή της σετραλίνης. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και των ανεπιθύμητων επιδράσεων όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με αντιρετροϊκές δόσεις ριτοναβίρης.
Κατά της ουρικής αρθρίτιδας	↑Κολχικίνη	Οι συγκεντρώσεις της κολχικίνης αναμένεται να αυξηθούν κατά τη συγχρήγηση 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 4.3).
Φάρμακο για τη θεραπεία της HCV λοίμωξης	↑Γκλεκαπρεβίρη/ πιμπρεντασβίρη	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής της P-gp, της BCRP και του OATP1B από τη ριτοναβίρη. Η ταυτόχρονη χορήγηση γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης και Paxlovid δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αυξήσεων της ALT που σχετίζονται με αυξημένη έκθεση στην γκλεκαπρεβίρη.
	↑Σοφοσμπουβίρη/ βελπατασβίρη/ βοξιλαπρεβίρη	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του OATP1B από τη ριτοναβίρη. Η ταυτόχρονη χορήγηση σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξιλαπρεβίρης και Paxlovid δεν συνιστάται. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξιλαπρεβίρης.
Αντιισταμινικά	↑Φεξοφενεδίνη	Η ριτοναβίρη μπορεί να τροποποιήσει τη διαμεσολαβούμενη από την P-gp εκροή φεξοφενεδίνης, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, με αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις φεξοφενεδίνης.
	↑Λοραταδίνη	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, αναστέλλει το CYP3A και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		λοραταδίνης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων όταν η λοραταδίνη συγχωρηγείται με ριτοναβίρη.
	↑Τερφεναδίνη	Αυξημένες συγκεντρώσεις της τερφεναδίνης στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση του κινδύνου σοβαρών αρρυθμιών από τον παράγοντα αυτό. Η ταυτόχρονη χρήση της τερφεναδίνης με το Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Φάρμακα για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV	↑Μπικτεγκραβίρη/ ↔Εμτρισιταβίνη/ ↑Τενοφοβίρη	Η ριτοναβίρη ενδέχεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της μπικτεγκραβίρης στο πλάσμα μέσω της αναστολής του CYP3A. Η ριτοναβίρη αναμένεται να αυξήσει την απορρόφηση της τενοφοβίρης αλαφραμίδη με την αναστολή της P-gp, αυξάνοντας έτσι τη συστηματική συγκέντρωση της τενοφοβίρης.
	↑Εφαβιρένζη (21%)	Έχει παρατηρηθεί υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. ζάλη, ναυτία, παραισθησία) και μη φυσιολογικών εργαστηριακών δοκιμασιών (αυξημένα ηπατικά ένζυμα) κατά τη συγχωρήγηση εφαβιρένζης με ριτοναβίρη.
	↑Μαραβιρόκη (161%, 28%)	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 περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της μαραβιρόκης.
	↓Ραλτεγκραβίρη (16%, 1%)	Η συγχωρήγηση ριτοναβίρης και ραλτεγκραβίρης προκαλεί ήσσονα μείωση των επιπέδων της ραλτεγκραβίρης.
	↓Ζιδοβουδίνη (25%, Δεν έχει καθοριστεί)	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
Αντιμικροβιακά	↓Ατοβακόνη	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, 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

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		κατά τη συγχορήγηση της ατοβακόνης με ριτοναβίρη.
	↑Βεδακιλίνη	Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη αλληλεπίδρασης μόνο με τη ριτοναβίρη. Λόγω του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη βεδακιλίνη, θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση. Εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου, η συγχορήγηση της βεδακιλίνης με ριτοναβίρη πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και παρακολούθηση των τρανσαμινασών (βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος βεδακιλίνης).
	↑ Κλαριθρομυκίνη (77%, 31%), ↓ 14-OH μεταβολίτης κλαριθρομυκίνης (100%, 99%)	Λόγω του μεγάλου θεραπευτικού παραθύρου της κλαριθρομυκίνης δεν θα πρέπει να απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες από 1 g ημερησίως δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται με ριτοναβίρη που χορηγείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής. 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% (βλ. παράγραφο 4.2 για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).
	Δελαμανίδα	Δεν είναι διαθέσιμη καμία μελέτη αλληλεπίδρασης μόνο με τη ριτοναβίρη. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε υγιείς εθελοντές με δελαμανίδα 100 mg δύο φορές ημερησίως και λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως επί 14 ημέρες, η έκθεση στον μεταβολίτη DM-6705 της δελαμανίδης ήταν αυξημένη κατά 30%. Εξαιτίας του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QTc που σχετίζεται με το DM-6705, εάν η συγχορήγηση δελαμανίδης με ριτοναβίρη κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται πολύ συχνή ΗΚΓ παρακολούθηση καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με Paxlovid (βλ. παράγραφο 4.4 και ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της δελαμανίδης).

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
	<p>↑Ερυθρομυκίνη, ↑Ιτρακοναζόλη*</p> <p>↑Φουσιδικό οξύ (συστηματική οδός)</p>	<p>Η ιτρακοναζόλη αυξάνει τις τιμές AUC και C_{max} της νιματρελβίρης κατά 39% και 19%, αντίστοιχα. Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή αναστέλλει το CYP3A4 και ως εκ τούτου αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ιτρακοναζόλης και της ερυθρομυκίνης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων όταν η ερυθρομυκίνη ή η ιτρακοναζόλη συγχωρηγείται με ριτοναβίρη.</p> <p>Δεδομένου του κινδύνου σημαντικής αύξησης της έκθεσης στο φουσιδικό οξύ (συστηματική οδός) και κατά συνέπειαν σχετικών ανεπιθύμητων συμβάντων, δεν θα πρέπει να γίνεται συγχορήγηση εκτός εάν μπορεί ναπραγματοποιηθεί διεπιστημονική διαβούλευση για την ασφαλή καθοδήγησή της.</p>
	<p>↑Ριφαμπουτίνη (4 φορές, 2,5 φορές), ↑25-<i>O</i>-δεσακετυλο μεταβολίτης ριφαμπουτίνης (38 φορές, 16 φορές)</p>	<p>Εξαιτίας 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>Ριφαμπικίνη, Ριφαπεντίνη</p>	<p>Η ριφαμπικίνη και η ριφαπεντίνη είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στη νιματρελβίρη/ριτοναβίρη, ενδεχόμενη απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης και πιθανή αντοχή. Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης ή ριφαπεντίνης με Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
	<p>Σουλφαμεθοξαζόλη/ τριμεθοπρίμη</p>	<p>Δεν θα πρέπει να είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δόσης της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίμης κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας με ριτοναβίρη.</p>
	<p>↓Βορικοναζόλη (39%, 24%)</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>Αντιψυχωσικά</p>	<p>↑Κλοζαπίνη</p>	<p>Δεδομένου του κινδύνου σημαντικής αύξησης της έκθεσης στην κλοζαπίνη και κατά συνέπεια των σχετικών</p>

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		ανεπιθύμητων συμβάντων, δεν θα πρέπει να γίνεται συγχορήγηση εκτός εάν μπορεί να πραγματοποιηθεί διεπιστημονική διαβούλευση για την ασφαλή καθοδήγησή της.
	↑Αλοπεριδόλη, ↑Ρισπεριδόνη, ↑Θειοριδαζίνη	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.
	↑Λουρασιδόνη	Εξαιτίας της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις της λουρασιδόνης αναμένεται να αυξηθούν. Η ταυτόχρονη χορήγηση με λουρασιδόνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
	↑Πιμοζίδη	Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις πιμοζίδης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
	↑Κουετιαπίνη	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 4.3).
Παράγοντες για την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη	↑Σιλοδοσίνη	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται λόγω του ενδεχόμενου εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης (βλ. παράγραφο 4.3).
β2-αγωνιστής (μακράς δράσης)	↑Σαλμετερόλη	Η ριτοναβίρη αναστέλλει το CYP3A4 και συνεπώς αναμένεται εκτεταμένη αύξηση στις συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT, του αισθήματος παλμών και της φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας. Συνεπώς, αποφεύγετε την ταυτόχρονη χρήση με το Paxlovid.
Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου	↑Αμλοδιπίνη, ↑Διλτιαζέμη, ↑Φελοδιπίνη, ↑Νικαρδιπίνη,	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση είτε φαρμακοκινητικού ενισχυτή είτε αντιρετροϊκού παράγοντα, αναστέλλει το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
	<p>↑Νιφεδιπίνη, ↑Βεραπαμίλη</p>	<p>να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων όταν η αμλοδιπίνη, η διλτιαζέμη, η φελοδιπίνη, η νικαρδιπίνη, η νιφεδιπίνη ή η βεραπαμίλη χορηγούνται ταυτόχρονα με ριτοναβίρη.</p>
	<p>↑Λερκανιδιπίνη</p>	<p>Η συγχορήγηση της λερκανιδιπίνης με το Paxlovid θα πρέπει να αποφεύγεται.</p>
Καρδιαγγειακοί φαρμακευτικοί παράγοντες	<p>↑Αλισκιρένη</p>	<p>Αποφεύγετε την ταυτόχρονη χρήση με το Paxlovid.</p>
	<p>↑Σιλοσταζόλη</p>	<p>Συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας της σιλοσταζόλης. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της σιλοσταζόλης.</p>
	<p>Κλοπιδογρέλη</p>	<p>Η συγχορήγηση με την κλοπιδογρέλη ενδέχεται να μειώσει τα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Αποφεύγετε την ταυτόχρονη χρήση με το Paxlovid.</p>
	<p>↑Επλερενόνη</p>	<p>Η συγχορήγηση με επλερενόνη αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου υπερκαλιαιμίας (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
	<p>↑Ιβαμπραδίνη</p>	<p>Η συγχορήγηση με ιβαμπραδίνη αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου βραδυκαρδίας ή διαταραχών αγωγιμότητας (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
	<p>↑Τικαγρελόρη</p>	<p>Δεδομένου του κινδύνου σημαντικής αύξησης της έκθεσης στην τικαγρελόρη και, κατά συνέπεια των σχετικών ανεπιθύμητων συμβάντων, δεν θα πρέπει να γίνεται συγχορήγηση, εκτός εάν μπορεί να πραγματοποιηθεί διεπιστημονική διαβούλευση για την ασφαλή καθοδήγησή της.</p>
Ενισχυτές ρυθμιστών της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης	<p>↑Ελεξακαφτόρη/ τεζακαφτόρη/ιβακαφτόρη, ↑Ιβακαφτόρη, ↑Τεζακαφτόρη/ιβακαφτόρη</p>	<p>Μειώστε τη δοσολογία κατά τη συγχορήγηση με Paxlovid. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις επιμέρους ΠΧΠ.</p>
	<p>Λουμακαφτόρη/ιβακαφτόρη</p>	<p>Η συγχορήγηση αντενδείκνυται λόγω δυνητικής απώλειας της ιολογικής ανταπόκρισης και πιθανής αντοχής (βλ. ενότητα 4.3).</p>
Αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP4)	<p>↑Σαξαγλιπτίνη</p>	<p>Συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας της σαξαγλιπτίνης. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της σαξαγλιπτίνης.</p>

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C_{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
Ανταγωνιστές ενδοθηλίνης	↑Μποσεντάνη	Η συγχορήγηση μποσεντάνης και ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C _{max}) και την AUC της μποσεντάνης σε σταθερή κατάσταση.
	↑Ριοσιγουάτη	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 4.3)
Παράγοντας κινητικότητας του γαστρεντερικού	↑Σισαπρίδη	Αυξημένες συγκεντρώσεις σισαπρίδης στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση του κινδύνου σοβαρών αρρυθμιών από αυτόν τον παράγοντα και συνεπώς η ταυτόχρονη χρήση με το Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Φυτικά προϊόντα	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 της νιρματρελβίρης και της ριτοναβίρης, και συνεπώς η ταυτόχρονη χρήση με Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής	↑Ατορβαστατίνη, Φλουβαστατίνη, Λοβαστατίνη, Πραβαστατίνη, Ροσουβαστατίνη, Σιμβαστατίνη	Οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής 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 είτε αντιρετροϊκού παράγοντα είτε φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Καθώς οι αυξημένες συγκεντρώσεις λοβαστατίνης και σιμβαστατίνης μπορεί να προδιαθέσουν ασθενείς σε μυοπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης, ο συνδυασμός αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με ριτοναβίρη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Η ατορβαστατίνη εξαρτάται λιγότερο από το CYP3A για τον μεταβολισμό. Παρότι η αποβολή της ροσουβαστατίνης δεν

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		εξαρτάται από το CYP3A, έχει αναφερθεί αύξηση της έκθεσης στη ροσουβαστατίνη κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι σαφής, αλλά μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αναστολής μεταφοράς. Όταν χρησιμοποιούνται με ριτοναβίρη, που χορηγείται σε δόση είτε φαρμακοκινητικού ενισχυτή, είτε αντιρετροϊκού παράγοντα, 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 αναγωγάσης, συνιστάται πραβαστατίνη ή φλουβαστατίνη.
Ορμονικά αντισυλληπτικά	↓Αιθινυλοιστραδιόλη (40%, 32%)	Εξαιτίας των μειώσεων στις συγκεντρώσεις αιθινυλοιστραδιόλης θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση μεθόδων αντισύλληψης φραγμού ή άλλων μη ορμονικών μεθόδων αντισύλληψης με την ταυτόχρονη χρήση ριτοναβίρης, όταν χορηγείται σε δόση είτε αντιρετροϊκού παράγοντα είτε φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Η ριτοναβίρη είναι πιθανό να αλλάξει το αιμορραγικό προφίλ της μήτρας και να μειώσει την αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστραδιόλη.
Ανοσοκατασταλτικά	↑Βοκλοσπορίνη	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται λόγω πιθανής οξείας ή/και χρόνιας νεφροτοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.3).
Ανοσοκατασταλτικά	Αναστολείς καλσινευρίνης: ↑Κυκλοσπορίνη, ↑Τακρόλιμους Αναστολείς mTOR: ↑Εβερόλιμους, ↑Σιρόλιμους	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, αναστέλλει το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης, του εβερόλιμους, του σιρόλιμους και του τακρόλιμους στο πλάσμα. Αυτή η συγχορήγηση πρέπει να εξετάζεται μόνο με στενή και τακτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων των ανοσοκατασταλτικών στον ορό, για να μειωθεί η δόση του ανοσοκατασταλτικού σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες και να αποφευχθεί η υπερβολική έκθεση και η επακόλουθη

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		αύξηση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών του ανοσοκατασταλτικού. Είναι σημαντικό η στενή και τακτική παρακολούθηση να γίνεται όχι μόνο κατά τη συγχορήγηση με Paxlovid αλλά να συνεχίζεται και μετά τη θεραπεία με Paxlovid. Όπως συνιστάται συνολικά για τη διαχείριση των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, απαιτείται διαβούλευση με μια διεπιστημονική ομάδα για την αντιμετώπιση της πολυπλοκότητας αυτής της συγχορήγησης (βλ. παράγραφο 4.4).
Αναστολείς κινάσης Janus (JAK)	↑ Τοφασιτινίμη	Συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας της τοφασιτινίμης. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της τοφασιτινίμης.
	↑ Ουπαδασιτινίμη	Οι συστάσεις δοσολογίας για τη συγχορήγηση της ουπαδασιτινίμης με το Paxlovid εξαρτάται από την ένδειξη της ουπαδασιτινίμης. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της ουπαδασιτινίμης.
Παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων	↑ 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 4.3).
Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της ημικρανίας	↑ Ελετριπτάνη	Η συγχορήγηση ελετριπτάνης εντός τουλάχιστον 72 ωρών από τη χορήγηση του Paxlovid αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών και εγκεφαλοαγγειακών συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.3).
	↑ Ριμεγκεπάνη	Αποφεύγετε την ταυτόχρονη χρήση με το Paxlovid.

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C_{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
Ανταγωνιστές των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων	↑Φινερενόνη	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της υπερκαλιαιμίας, της υπότασης και της υπονατριαιμίας (βλ. παράγραφο 4.3).
Ανταγωνιστές μουσκαρινικών υποδοχέων	↑Δαριφενακίνη	Δεδομένου του κινδύνου σημαντικής αύξησης της έκθεσης στην δαριφενακίνη και κατά συνέπεια των σχετικών ανεπιθύμητων συμβάντων, δεν θα πρέπει να γίνεται συγχορήγηση, εκτός εάν μπορεί να πραγματοποιηθεί διεπιστημονική διαβούλευση για την ασφαλή καθοδήγησή της.
	↑Σολιφενακίνη	Δεδομένου του κινδύνου σημαντικής αύξησης της έκθεσης στην σολιφενακίνη και κατά συνέπεια των σχετικών ανεπιθύμητων συμβάντων, δεν θα πρέπει να γίνεται συγχορήγηση, εκτός εάν μπορεί να πραγματοποιηθεί διεπιστημονική διαβούλευση για την ασφαλή καθοδήγησή της.
Νευροψυχιατρικοί παράγοντες	↑Αριπιπραζόλη, ↑Μπρεξπιπραζόλη, ↑Καριπραζίνη	Συνιστάται προσαρμογή δοσολογίας της αριπιπραζόλης, της μπρεξπιπραζόλης και της καριπραζίνης. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις επιμέρους ΠΧΠ.
Ανταγωνιστές οπιοειδών	↑Ναλοξεγκόλη	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου εμφάνισης συμπτωμάτων στέρησης οπιοειδών (βλ. παράγραφο 4.3).
Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης (PDE5)	↑Αβαναφίλη (13 φορές, 2,4 φορές) ↑Σιλντεναφίλη (11 φορές, 4 φορές) ↑Τανταλαφίλη (124%, ↔) ↑Βαρντεναφίλη (49 φορές, 13 φορές)	Η ταυτόχρονη χρήση αβαναφίλης, σιλντεναφίλης, τανταλαφίλης και βαρντεναφίλης με Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Ηρεμιστικά/υπνωτικά	↑Αλπραζολάμη (2,5 φορές, ↔)	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 σε δόση είτε αντιρετροϊκού παράγοντα είτε φαρμακοκινητικού ενισχυτή, πριν αναπτυχθεί η επαγωγή του μεταβολισμού της αλπραζολάμης.

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
	↑Βουσπιρόνη	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση είτε φαρμακοκινητικού ενισχυτή είτε αντιρετροϊκού παράγοντα, αναστέλλει το CYP3A και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της βουσπιρόνης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων όταν η βουσπιρόνη χορηγείται ταυτόχρονα με ριτοναβίρη.
	↑Κλοραζεπάτη, ↑Διαζεπάμη, ↑Εσταζολάμη, ↑Φλουραζεπάμη	Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις κλοραζεπάτης, διαζεπάμης, εσταζολάμης και φλουραζεπάμης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
	↑Από στόματος Μιδαζολάμη (1330%, 268%)* και παρεντερική Μιδαζολάμη	Η μιδαζολάμη μεταβολίζεται εκτενώς από το CYP3A4. Η συγχορήγηση με Paxlovid μπορεί να προκαλέσει μια μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση της μιδαζολάμης. Οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα αναμένεται να είναι σημαντικά υψηλότερες όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από του στόματος. Συνεπώς, η συγχορήγηση του Paxlovid με από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3), ενώ θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του Paxlovid με παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη. Δεδομένα από την ταυτόχρονη χρήση μιδαζολάμης παρεντερικά με άλλους αναστολείς πρωτεασών υποδηλώνουν μια πιθανή 3 έως 4πλάσια αύξηση των επιπέδων της μιδαζολάμης στο πλάσμα. Εάν το Paxlovid συγχορηγείται με παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, αυτό θα πρέπει να γίνεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή παρόμοιο περιβάλλον που διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση 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.
	↑Τριαζολάμη (> 20 φορές, 87%)	Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		συγκεντρώσεις τριαζολάμης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Υπνωτικός παράγοντας	↑Ζολπιδέμη (28%, 22%)	Η ζολπιδέμη και η ριτοναβίρη είναι δυνατόν να συγχορηγηθούν με προσεκτική παρακολούθηση για υπερβολικές κατασταλτικές επιδράσεις.
Διακοπή καπνίσματος	↓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 συγχορήγησης με ριτοναβίρη.
Στεροειδή	Βουδεσονίδη, Εισπνεόμενη, ενέσιμη ή ενδορρινική προπιονική φλουτικαζόνη, Τριαμσινολόνη	Έχουν αναφερθεί συστημικές επιδράσεις από τα 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 θα μπορούσαν επίσης να συμβούν με άλλα κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται από το CYP3A π.χ., βουδεσονίδη και τριαμσινολόνη. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση ριτοναβίρης, χορηγούμενης σε δόση είτε αντιρετροϊκού παράγοντα είτε 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

Πίνακας 1: Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των 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 απαιτηθεί προοδευτική μείωση της δόσης σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.
	↑ Δεξαμεθαζόνη	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση είτε φαρμακοκινητικού ενισχυτή είτε 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.
	↑ Πρεδνιζολόνη (28%, 9%)	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων κατά τη συγχορήγηση πρεδνιζολόνης με ριτοναβίρη. Η AUC του μεταβολίτη πρεδνιζολόνης αυξήθηκε κατά 37% και 28% μετά από 4 και 14 ημέρες χορήγησης ριτοναβίρης, αντίστοιχα.
Θεραπεία υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών	Λεβοθυροξίνη	Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία στην αγορά που υποδεικνύουν δυνητική αλληλεπίδραση μεταξύ προϊόντων που περιέχουν ριτοναβίρη και λεβοθυροξίνης. 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.
Ανταγωνιστές υποδοχέων της βαζοπρεσίνης	↑ Τολβαπτάνη	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου αφυδάτωσης, υποογκαιμίας και υπερκαλιαμίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Συντμήσεις: ALT = αμινοτρανσφεράση αλανίνης, AUC = περιοχή κάτω από την καμπύλη.

* Αποτελέσματα από DDI μελέτες που διενεργήθηκαν με το Paxlovid.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Paxlovid σε έγκυες γυναίκες 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 και ως προληπτικό μέτρο για 7 ημέρες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας με Paxlovid.

Η χρήση της ριτοναβίρης μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά 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 4.5).

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Paxlovid σε έγκυες γυναίκες.

Δεδομένα σε ζώα με χορήγηση νιματρελβίρης έχουν δείξει αναπτυξιακή τοξικότητα σε κουνέλια (μειωμένα εμβρυϊκά σωματικά βάρη), αλλά όχι σε αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε ένα μεγάλο αριθμό γυναικών που εκτέθηκαν σε ριτοναβίρη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν υποδεικνύεται αύξηση του ποσοστού των συγγενών ανωμαλιών σε σύγκριση με τα ποσοστά που παρατηρούνται σε συστήματα επιτήρησης συγγενών ανωμαλιών στον πληθυσμό.

Δεδομένα σε ζώα με χορήγηση ριτοναβίρης κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Paxlovid δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης εκτός εάν η κλινική συνθήκη απαιτεί θεραπεία με Paxlovid.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Paxlovid σε γυναίκες που θηλάζουν.

Δεν είναι γνωστό εάν η νιματρελβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο ή ζωικό γάλα, και οι επιδράσεις της στο νεογνό/βρέφος που θηλάζει ή οι επιδράσεις της 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 και ως προληπτικό μέτρο για 7 ημέρες μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας με Paxlovid.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με την επίδραση του Paxlovid (νιματρελβίρη και ριτοναβίρη) ή μόνο της ριτοναβίρης στη γονιμότητα. Τόσο η νιματρελβίρη όσο και η ριτοναβίρη, τα οποία εξετάστηκαν ξεχωριστά, δεν είχαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Paxlovid αναμένεται να μην επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Paxlovid (νιρματρελβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg) ήταν δυσγευσία (4,6%), διάρροια (3,0%), κεφαλαλγία (1,2%) και έμετος (1,2%).

Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφάλειας του προϊόντος βασίζεται σε ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και σε αυθόρμητες αναφορές.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 2 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 ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες με το Paxlovid

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
	Σπάνιες	Αναφυλαξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Δυσγευσία, κεφαλαλγία
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Διάρροια, έμετος, ναυτία
	Όχι συχνές	Κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Εξάνθημα*
	Σπάνιες	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, Κνησμός*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Σπάνιες	Αίσθημα κακουχίας

* Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν επίσης εκδηλώσεις αντίδρασης υπερευαισθησίας.

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:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>
<http://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με Paxlovid θα πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένων της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της παρακολούθησης

της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με Paxlovid.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντι-ικά για συστηματική χρήση, αναστολείς πρωτεάσης, κωδικός ATC: J05AE30

Μηχανισμός δράσης

Η νιματρελβίρη είναι ένας πεπτιδομμητικός αναστολέας της κύριας πρωτεάσης του SARS-CoV-2 (M^{pro}), η οποία αναφέρεται επίσης ως 3C-like πρωτεάση (3CL^{pro}) ή nsp5 πρωτεάση. Η αναστολή της πρωτεάσης M^{pro} του SARS-CoV-2 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 της νιματρελβίρης, παρέχοντας συνεπώς αυξημένες συγκεντρώσεις της νιματρελβίρης στο πλάσμα.

Αντι-ική δραστηριότητα

Η νιματρελβίρη παρουσίασε αντι-ική δραστηριότητα έναντι της λοίμωξης από SARS-CoV-2 των διαφοροποιημένων φυσιολογικών ανθρώπινων βρογχικών επιθηλιακών (dNHBE) κυττάρων, 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.

Η αντι-ική δραστηριότητα της νιματρελβίρης έναντι των υπο-παραλλαγών της Όμικρον BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1 και XBB.1.5 αξιολογήθηκε σε κύτταρα Vero E6-TMPRSS2 παρουσία αναστολέα της P-grp. Η νιματρελβίρη είχε μέση τιμή EC₅₀ 83 nM (εύρος: 39-146 nM) έναντι των υπο-παραλλαγών της Όμικρον, αντικατοπτρίζοντας μεταβολές ≤ 1,5 φορές την τιμή EC₅₀ σε σχέση με το απομονωμένο στέλεχος USA-WA1/2020.

Επιπλέον, η αντι-ική δραστηριότητα της νιματρελβίρης έναντι των παραλλαγών Άλφα, Βήτα, Γάμμα, Δέλτα, Λάμδα, Μυ και Όμικρον BA.1 του SARS-CoV-2 αξιολογήθηκε σε κύτταρα Vero E6 με αποσίωση (knockout) του γονιδίου P-grp. Η νιματρελβίρη είχε μέση τιμή EC₅₀ 25 nM (εύρος: 16-141 nM). Η παραλλαγή Βήτα ήταν η λιγότερο ευαίσθητη παραλλαγή που εξετάστηκε, με μεταβολή κατά 3,7 φορές στην τιμή EC₅₀ σε σχέση με το στέλεχος USA-WA1/2020. Οι υπόλοιπες παραλλαγές είχαν μεταβολές ≤ 1,1 φορές στην τιμή EC₅₀ σε σχέση με το στέλεχος USA-WA1/2020.

Αντι-ική αντοχή σε κυτταρικές καλλιέργειες και βιοχημικές αναλύσεις

Κατάλοιπα αμινοξέων της M^{pro} του SARS-CoV-2 δυνητικά σχετιζόμενα με αντοχή στη νιματρελβίρη έχουν εντοπιστεί με τη χρήση διαφόρων μεθόδων, συμπεριλαμβανομένης της επιλογής αντοχής του SARS-CoV-2, του ελέγχου ανασυνδυασμένων ιών SARS-CoV-2 με αντικαταστάσεις στην M^{pro} και βιοχημικών αναλύσεων με ανασυνδυασμένη M^{pro} του SARS-CoV-2 που περιέχει αντικαταστάσεις αμινοξέων. Στον πίνακα 3 φαίνονται οι αντικαταστάσεις στην M^{pro} και οι συνδυασμοί αντικαταστάσεων στην M^{pro} που έχουν παρατηρηθεί μέσω επαγωγής στην νιματρελβίρη σε στελέχη SARS-CoV-2 σε κυτταρική καλλιέργεια. Οι μεμονωμένες αντικαταστάσεις στην M^{pro} παρατίθενται ανεξάρτητα από το εάν εμφανίστηκαν μεμονωμένες ή σε συνδυασμό με άλλες αντικαταστάσεις στην M^{pro}. Να σημειωθεί ότι οι αντικαταστάσεις S301P και T304I στην M^{pro} επικαλύπτουν τις θέσεις P6 και P3 της θέσης διάσπασης των nsp5/nsp6 που βρίσκεται στο C-τελικό άκρο της M^{pro}. Οι αντικαταστάσεις σε άλλες θέσεις διάσπασης της M^{pro} δεν έχουν συσχετιστεί με αντοχή στη

νιρματρελβίρη σε κυτταρικές καλλιέργειες. Η κλινική σημασία αυτών των αντικαταστάσεων δεν είναι γνωστή.

Πίνακας 3: Αντικαταστάσεις αμινοξέων στην M^{pro} του SARS-CoV-2 επαγόμενων από τη νιρματρελβίρη σε κυτταρική καλλιέργεια (με μεταβολή της EC₅₀ >5 φορές)

S144A (2,2-5,3), E166V (25-288), P252L (5,9), T304I (1,4-5,5), T21H+S144A (9,4), T21H+E166V (83), T21H+T304I (3,0-7,9), L50F+E166V (34-175), L50F+T304I (5,9), F140L+A173V (10,1), A173V+T304I (20,2), T21+L50F+A193P+S301P (28,8), T21H+S144A+T304I (27,8), T21H+C160F+A173V+V186A+T304I (28,5), T21H+A173V+T304I (15), L50F+F140L+L167F+T304I (54,7)

Οι περισσότερες μεμονωμένες και ορισμένες διπλές αντικαταστάσεις αμινοξέων στην M^{pro} που ταυτοποιήθηκαν μείωσαν την ευαισθησία του SARS-CoV-2 στη νιρματρελβίρη και κατέληξαν σε < 5πλάσια μεταβολή της EC₅₀ σε σύγκριση με τον SARS-CoV-2 άγριου τύπου. Γενικά, οι τριπλές και ορισμένες διπλές αντικαταστάσεις αμινοξέων στην M^{pro} οδήγησαν σε > 5πλάσιες μεταβολές της EC₅₀ σε σύγκριση με εκείνη του άγριου τύπου. Η κλινική σημασία αυτών των αντικαταστάσεων πρέπει να γίνει περαιτέρω κατανοητή.

Ανάκαμψη ιικού φορτίου (rebound)

Στη μελέτη EPIC-HR, ανάκαμψη του ρινικού ιικού RNA μετά τη θεραπεία παρατηρήθηκε την Ημέρα 10 και/ή την Ημέρα 14 σε ένα υποσύνολο συμμετεχόντων που έλαβαν Paxlovid και εικονικό φάρμακο, ανεξάρτητα από την εμφάνιση συμπτωμάτων αποδιδόμενων στη COVID-19. Η ανάκαμψη του ιικού φορτίου στη μελέτη EPIC-HR αναφέρθηκε τόσο στους συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με Paxlovid όσο και στους συμμετέχοντες που δεν έλαβαν θεραπεία (εικονικό φάρμακο), αλλά με αριθμητικά υψηλότερη επίπτωση στο σκέλος του Paxlovid (6,3% έναντι 4,2%). Η ανάκαμψη του ιικού φορτίου και η υποτροπή της συμπτωματολογίας της COVID-19 δεν συσχετίστηκαν με εξέλιξη σε σοβαρή νόσο συμπεριλαμβανομένης της νοσηλείας, του θανάτου ή της επαγωγής ανοχής.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του Paxlovid βασίζεται στην ενδιάμεση και στην υποστηρικτική τελική ανάλυση της μελέτης EPIC-HR, μιας τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 2/3 σε μη νοσηλευόμενους συμπτωματικούς ενήλικες συμμετέχοντες με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη διάγνωση λοίμωξης από SARS-CoV-2. 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 kg/m²), 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. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες με έναρξη συμπτωμάτων της COVID-19 ≤ 5 ημέρες. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με γνωστό ιστορικό προηγούμενης λοίμωξης COVID-19 ή που είχαν εμβολιαστεί.

Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν (1:1) ώστε να λάβουν Paxlovid (νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη 300 mg/ 100 mg) ή εικονικό φάρμακο από του στόματος κάθε 12 ώρες επί 5 ημέρες. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων με νοσηλεία που σχετίζεται με νόσο COVID-19 ή θάνατο από οποιαδήποτε αιτία έως την Ημέρα 28. Η ανάλυση διενεργήθηκε στην ομάδα ανάλυσης με τροποποιημένη πρόθεση για θεραπεία (mITT) (όλοι οι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία, με έναρξη συμπτωμάτων ≤ 3 ημέρες, οι οποίοι κατά την έναρξη δεν έλαβαν, ούτε αναμενόταν να λάβουν αγωγή με θεραπευτικό mAb για την COVID-19), στην ομάδα ανάλυσης mITT1 (όλοι οι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία, με έναρξη των συμπτωμάτων ≤ 5 ημέρες, οι οποίοι κατά την έναρξη δεν έλαβαν, ούτε αναμενόταν να λάβουν αγωγή με θεραπευτικό mAb για την COVID-19) και στην ομάδα ανάλυσης mITT2 (όλοι οι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με έναρξη των συμπτωμάτων ≤ 5 ημέρες).

Συνολικά 2.113 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε Paxlovid, είτε εικονικό φάρμακο. Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν 45 έτη με το 12% των συμμετεχόντων να είναι 65 ετών και άνω (3% ήταν 75 ετών και άνω), το 51% ήταν άνδρες, το 71% ήταν λευκής φυλής, το 4% ήταν μαύρης φυλής ή Αφροαμερικανοί, το 15% ήταν Ασιάτες και το 41% ήταν ισπανόφωνοι ή Λατινοαμερικανοί. Το 67% των συμμετεχόντων είχε έναρξη των συμπτωμάτων ≤ 3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας της μελέτης, το 80% είχε BMI ≥ 25 kg/m² (36% είχε BMI ≥ 30 kg/m²), το 11% είχε σακχαρώδη διαβήτη, λιγότερο από το 1% του πληθυσμού της μελέτης είχε ανοσοανεπάρκεια, ενώ το 49% των συμμετεχόντων ήταν ορολογικά αρνητικοί κατά την έναρξη και το 49% ήταν ορολογικά θετικοί. Η μέση τιμή (SD) ιικού φορτίου κατά την έναρξη ήταν 4,71 log₁₀ αντίγραφα/ml (2,89). Το 27% των συμμετεχόντων είχαν ιικό φορτίο κατά την έναρξη $> 10^7$ (αντίγραφα/ml), ενώ το 6,0% των συμμετεχόντων είτε έλαβαν, είτε αναμενόταν να λάβουν θεραπεία με θεραπευτικό mAb για την COVID-19 κατά τη στιγμή της τυχαιοποίησης και αποκλείστηκαν από τις αναλύσεις mITT και mITT1. Η κύρια παραλλαγή του SARS-CoV-2 και στα δύο σκέλη θεραπείας ήταν η Δέλτα (99%), κυρίως ο κλάδος 21J.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων Paxlovid και εικονικού φαρμάκου.

Ο καθορισμός της πρωτεύουσας αποτελεσματικότητας βασίστηκε σε μια προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση 754 συμμετεχόντων στον πληθυσμό mITT. Η εκτιμώμενη μείωση κινδύνου ήταν -6,5% με μη προσαρμοσμένο 95% CI (-9,3%, -3,7%) και 95% CI (-10,92%, -2,09%) κατά την προσαρμογή για πολλαπλότητα. Η αμφίπλευρη τιμή p ήταν $< 0,0001$ με αμφίπλευρο επίπεδο σημαντικότητας 0,002.

Στον Πίνακα 4 παρέχονται τα αποτελέσματα του κύριου καταληκτικού σημείου στον πληθυσμό ανάλυσης mITT1 για το σύνολο των δεδομένων κατά την ολοκλήρωση της μελέτης.

Πίνακας 4: Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε μη νοσηλεύμενους ενήλικες με COVID-19, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία εντός 5 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων και δεν έλαβαν αγωγή με mAb για την COVID-19 κατά την έναρξη (ομάδα ανάλυσης^β mITT1)

	Paxlovid (N=977)	Εικονικό φάρμακο (N=989)
Νοσηλεία που σχετίζεται με την COVID-19 ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία έως την Ημέρα 28		
n (%)	9 (0,9%)	64 (6,5%)
Μείωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ^α (95% CI), %	-5,64 (-7,31, -3,97)	
Τιμή p	$< 0,0001$	
Θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία έως την Ημέρα 28, %	0	12 (1,2%)

Συντιμήσεις: CI = Διάστημα εμπιστοσύνης, COVID-19=Νόσος του Κορωνοϊού 2019, mAb=μονοκλωνικό αντίσωμα, mITT1= τροποποιημένη ομάδα ανάλυσης με πρόθεση για θεραπεία 1 (όλοι οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στην παρέμβαση της μελέτης, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση της παρέμβασης της μελέτης, με τουλάχιστον 1 επίσκεψη μετά την έναρξη της μελέτης έως την Ημέρα 28, οι οποίοι κατά την έναρξη δεν έλαβαν, ούτε αναμενόταν να λάβουν, αγωγή με θεραπευτικό mAb για την COVID-19 και οι οποίοι έλαβαν θεραπεία ≤ 5 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της COVID-19).

- α. Το εκτιμώμενο αθροιστικό ποσοστό συμμετεχόντων που νοσηλεύθηκαν ή απεβίωσαν έως την Ημέρα 28 υπολογίστηκε για κάθε ομάδα θεραπείας με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier, όπου οι συμμετέχοντες χωρίς νοσηλεία και χωρίς κατάσταση θανάτου έως την Ημέρα 28 αποκόπηκαν κατά το χρόνο διακοπής της μελέτης.
- β. Τα δεδομένα που συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση επικαιροποιήθηκαν μετά την post-hoc αφαίρεση δεδομένων για 133 συμμετέχοντες εξαιτίας ζητημάτων ποιότητας ορθής κλινικής πρακτικής (GCP).

Η εκτιμώμενη μείωση κινδύνου ήταν -6,1% με 95% CI (-8,2%, -4,1%) στους συμμετέχοντες που έλαβαν δόση εντός 3 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων, και -4,6% με 95% CI (-7,4%, -1,8%) στο υποσύνολο mITT1 των συμμετεχόντων που έλαβαν δόση > 3 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Συμβατά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στους τελικούς πληθυσμούς ανάλυσης mITT και mITT2. Στον πληθυσμό ανάλυσης mITT συμπεριλήφθηκαν συνολικά 1.318 συμμετέχοντες. Τα ποσοστά συμβάντων ήταν 5/671 (0,75%) στην ομάδα του Paxlovid και 44/647 (6,80%) στην ομάδα του 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 mITT1

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Εικονικό φάρμακο
Αριθμός ασθενών	N=977	N=989
Αρνητικός ορολογικός έλεγχος	n=475	n=497
Ασθενείς με νοσηλεία ή θάνατο ^α (%)	8 (1,7%)	56 (11,3%)
Εκτιμώμενο ποσοστό στις 28 ημέρες [95% CI], %	1,72 (0,86, 3,40)	11,50 (8,97, 14,68)
Εκτιμώμενη μείωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-9,79 (-12,86, -6,72)	
Θετικός ορολογικός έλεγχος	n=490	n=479
Ασθενείς με νοσηλεία ή θάνατο ^α (%)	1 (0,2%)	8 (1,7%)
Εκτιμώμενο ποσοστό στις 28 ημέρες [95% CI], %	0,20 (0,03, 1,44)	1,68 (0,84, 3,33)
Εκτιμώμενη μείωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-1,5 (-2,70, -0,25)	

Συντμήσεις: CI= διάστημα εμπιστοσύνης, COVID-19=Νόσος του Κορωνοϊού 2019, mITT1= τροποποιημένη ομάδα ανάλυσης με πρόθεση για θεραπεία 1 (όλοι οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στην παρέμβαση της μελέτης, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση της παρέμβασης της μελέτης, οι οποίοι κατά την έναρξη δεν έλαβαν, ούτε αναμενόταν να λάβουν αγωγή με θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα για την COVID-19 και οι οποίοι έλαβαν θεραπεία ≤ 5 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της COVID-19).

Η οροθετικότητα καθορίστηκε από το εάν τα αποτελέσματα ήταν θετικά σε μια ορολογική ανοσοδοκιμασία ειδική για αντισώματα ξενιστή έναντι των ικόν πρωτεϊνών S ή N.

Παρουσιάζονται η διαφορά μεταξύ των ποσοστών στις 2 θεραπευτικές ομάδες και το διάστημα εμπιστοσύνης 95% με βάση κανονική προσέγγιση των δεδομένων.

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Paxlovid σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της COVID-19 (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της νιματρελβίρης/ριτοναβίρης έχει μελετηθεί σε υγιείς συμμετέχοντες και σε συμμετέχοντες με ήπια έως μέτρια COVID-19.

Η ριτοναβίρη χορηγείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής μαζί με τη νιματρελβίρη, οδηγώντας σε υψηλότερες συστηματικές συγκεντρώσεις και μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής της νιματρελβίρης.

Κατά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων νιματρελβίρης/ριτοναβίρης 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 στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης νιματρελβίρης 300 mg/ριτοναβίρης 100 mg, η γεωμετρική μέση συγκέντρωση C_{max} της νιματρελβίρης και η AUC_{inf} σε σταθερή κατάσταση ήταν 2,21 $\mu\text{g/mL}$ και 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως τη C_{max} (T_{max}) ήταν 3,00 ώρες. Ο αριθμητικός μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής φάσης αποβολής ήταν 6,1 ώρες.

Μετά την από του στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης νιματρελβίρης 300 mg/ριτοναβίρης 100 mg, η γεωμετρική μέση συγκέντρωση C_{max} της ριτοναβίρης και το AUC_{inf} ήταν 0,36 $\mu\text{g/mL}$ και 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως τη C_{max} (T_{max}) ήταν 3,98 ώρες. Ο αριθμητικός μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής φάσης αποβολής ήταν 6,1 ώρες.

Επίδραση της τροφής στην απορρόφηση από του στόματος

Η χορήγηση δόσης με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά αύξησε την έκθεση στη νιματρελβίρη (περίπου 61% αύξηση της μέσης C_{max} και 20% αύξηση της μέσης AUC_{last}) σε σχέση με τις συνθήκες νηστείας μετά τη χορήγηση δισκίων 300 mg νιματελβίρης ($2 \times 150 \text{ mg}$)/100 mg ριτοναβίρης.

Κατανομή

Η δέσμευση της νιματρελβίρης 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 τη νιματρελβίρη χωρίς συγχορήγηση ριτοναβίρης υποδηλώνουν ότι η νιματρελβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4. Ωστόσο, η χορήγηση της νιματρελβίρης με ριτοναβίρη αναστέλλει τον μεταβολισμό της νιματρελβίρης. Στο πλάσμα, η μόνη σχετιζόμενη με το φαρμακευτικό προϊόν ουσία που παρατηρήθηκε ήταν η αμετάβλητη νιματρελβίρη. Ήσσονες οξειδωτικοί μεταβολίτες παρατηρήθηκαν στα κόπρανα και στα ούρα.

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

Αποβολή

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

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

Ηλικία και φύλο

Η φαρμακοκινητική της νιματρελβίρης/ριτοναβίρης 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 υγιείς μάρτυρες χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, η C_{max} και το AUC της νιματρελβίρης 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

Σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες χωρίς ηπατική δυσλειτουργία, η φαρμακοκινητική της νιματρελβίρης σε συμμετέχοντες με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν διέφερε σημαντικά. Το προσαρμοσμένο γεωμετρικό μέσο ποσοστό (90% CI) του AUC_{inf} και της C_{max} της νιματρελβίρης κατά τη σύγκριση της μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας (υπό εξέταση ομάδα) με τη φυσιολογική ηπατική λειτουργία (ομάδα αναφοράς) ήταν 98,78% (70,65%, 138,12%) και 101,96% (74,20%, 140,11%), αντίστοιχα.

Η νιματρελβίρη/ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Μελέτες αλληλεπίδρασης που διενεργήθηκαν με τη νιματρελβίρη/ριτοναβίρη

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

Η νιματρελβίρη δεν παρουσιάζει αναστρέψιμη αναστολή των CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ή CYP1A2 *in vitro* σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Τα αποτελέσματα *in vitro* μελέτης κατέδειξαν ότι η νιματρελβίρη 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, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 και OCT2 από τη νιματρελβίρη. Υπάρχει ενδεχόμενο αναστολής των MDR1 και OATP1B1 από τη νιματρελβίρη σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Η επίδραση στη φαρμακοκινητική της νιματρελβίρης/ριτοναβίρης αξιολογήθηκε με την ιτρακοναζόλη (αναστολέας του CYP3A) και την καρβαμαζεπίνη (επαγωγέας του CYP3A). Οι λόγοι ελέγχου/αναφοράς των προσαρμοσμένων γεωμετρικών μέσων για τις τιμές AUC_{inf} και C_{max} της νιματρελβίρης ήταν 44,50% και 56,82%, αντίστοιχα, μετά από συγχωρήγηση νιματρελβίρης/ριτοναβίρης 300 mg/100 mg με πολλαπλές δόσεις καρβαμαζεπίνης από του στόματος. Οι λόγοι ελέγχου/αναφοράς των προσαρμοσμένων γεωμετρικών μέσων για τις τιμές AUC_{tau} και C_{max} της νιματρελβίρης ήταν 138,82% και 118,57%, αντίστοιχα, όταν η νιματρελβίρη/ριτοναβίρη συγχωρηγήθηκε με πολλαπλές δόσεις ιτρακοναζόλης σε σύγκριση με τη χορήγηση νιματρελβίρης/ριτοναβίρης μεμονωμένα.

Η επίδραση της νιματρελβίρης/ριτοναβίρης σε άλλα φάρμακα αξιολογήθηκε με τη μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A) και τη δαβιγατράνη (υπόστρωμα της P-gp). Οι λόγοι ελέγχου/αναφοράς των προσαρμοσμένων γεωμετρικών μέσων για τις τιμές AUC_{inf} και C_{max} της μιδαζολάμης ήταν 1.430,02% και 368,33%, αντίστοιχα, όταν η μιδαζολάμη συγχωρηγήθηκε με πολλαπλές δόσεις

νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης σε σύγκριση με τη χορήγηση μιδαζολάμης μεμονωμένα. Οι λόγοι ελέγχου/αναφοράς των προσαρμοσμένων γεωμετρικών μέσων για τις τιμές AUC_{inf} και C_{max} της δαβιγατράνης ήταν 194,47% και 233,06%, αντίστοιχα, μετά τη χορήγηση δαβιγατράνης με πολλαπλές δόσεις νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης σε σύγκριση με τη χορήγηση δαβιγατράνης μεμονωμένα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διενεργηθεί μη-κλινικές μελέτες ασφάλειας με τη νιρματρελβίρη σε συνδυασμό με ριτοναβίρη.

Νιρματρελβίρη

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας δεν αποκάλυψαν κίνδυνο λόγω της νιρματρελβίρης. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε μελέτες γονιμότητας, εμβρυϊκής ανάπτυξης, ή προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους. Μια μελέτη σε κυοφορούντα κουνέλια έδειξε ανεπιθύμητη μείωση του σωματικού βάρους του εμβρύου, απουσία σημαντικής μητρικής τοξικότητας. Η συστηματική έκθεση (AUC_{24}) σε κουνέλια στη μέγιστη δόση χωρίς ανεπιθύμητες επιδράσεις στο σωματικό βάρος του εμβρύου εκτιμήθηκε ότι είναι περίπου 3 φορές υψηλότερη από την έκθεση στον άνθρωπο στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση του Paxlovid.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη νιρματρελβίρη.

Ριτοναβίρη

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 τροφικά 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 φωσφολιπίδωση. 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 κάποια 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.

Μελέτες γονοτοξικότητας δεν αποκάλυψαν κίνδυνο λόγω της ριτοναβίρης. Μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης της ριτοναβίρης σε ποντίκια και αρουραίους αποκάλυψαν καρκινογόνο δυναμικό ειδικά για αυτά τα είδη, αλλά δεν θεωρούνται σχετικές για τον άνθρωπο. Η ριτοναβίρη δεν είχε επιδράσεις στη γονιμότητα των αρουραίων. Η τοξικότητα στην ανάπτυξη που παρατηρήθηκε σε αρουραίους (εμβρυϊκή θνησιμότητα, μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύου, καθυστερήσεις οστεοποίησης και σπλαχνικές μεταβολές, συμπεριλαμβανομένης της καθυστερημένης καθόδου των όρχεων) παρουσιάστηκε κυρίως σε δοσολογία τοξική για τη μητέρα. Τοξικότητα στην ανάπτυξη σε κουνέλια (εμβρυϊκή θνησιμότητα, μειωμένος αριθμός απογόνων και μειωμένο βάρος εμβρύων) παρουσιάστηκε σε τοξική για τη μητέρα δοσολογία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία νιματρελβίρης

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Λακτόζη μονοϋδρική
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:

Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ριτοναβίρης

Πυρήνας δισκίου:

Κοποβιδόνη
Σορβιτάνης λαουρικός εστέρας
Οξείδιο του πυριτίου, άνυδρο κολλοειδές (E551)
Μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο, άνυδρο
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:

Υπρομελλόζη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
Τάλκης (E553β)
Οξείδιο του πυριτίου, άνυδρο κολλοειδές (E551)
Πολυσορβικό 80 (E433)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

ΟΡΑ/αλουμινίου/PVC κάρτες συσκευασιών κυψέλης με φύλλο αλουμινίου των 30 δισκίων.

Το Paxlovid συσκευάζεται σε κουτιά που περιέχουν κάρτες συσκευασιών κυψέλης με φύλλο αλουμινίου 5 ημερήσιων δόσεων με 30 δισκία.

Κάθε ημερήσια κάρτα συσκευασιών κυψέλης περιέχει 4 δισκία νιματρελβίρης και 2 δισκία ριτοναβίρης για την πρωινή και τη βραδινή δόση.

6.6 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.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1625/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Ιανουαρίου 2022
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Νοεμβρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.