



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 Ιανουαρίου 2022
EMA/41603/2022

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων συνέστησε την έγκριση του από του στόματος αντιικού φαρμάκου Paxlovid (PF-07321332 και ριτοναβίρη) για τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες που δε χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο και οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής νόσου.

Το Paxlovid περιέχει ριτοναβίρη, έναν ευρέως γνωστό αναστολέα του κυτοχρώματος P450 CYP3A4 (και αναστολέα της P-gP), ο οποίος αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα οδηγώντας σε κλινικά σημαντικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων δυνητικά απειλητικών για τη ζωή ή θανατηφόρων αντιδράσεων, απώλεια θεραπευτικού αποτελέσματος του Paxlovid και πιθανή ανάπτυξη ιικής αντίστασης.

Η επικοινωνία αυτή αποστέλλεται για τη συμβολή σας στην ευαισθητοποίηση των Ιατρών, σχετικά με τις προειδοποιήσεις και συστάσεις που συμπεριλαμβάνονται στις πληροφορίες του προϊόντος, ειδικότερα:

- **τα φάρμακα (καθώς και το φυτικό προϊόν βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*), τα οποία αντενδείκνυνται να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με το Paxlovid,**
- **την ανάγκη επανεξέτασης των συγχωρηγούμενων φαρμάκων πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Paxlovid και**
- **την ανάγκη παρακολούθησης των ασθενών για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με οποιοδήποτε συγχωρηγούμενο φάρμακο.**

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) έχει υιοθετήσει μια συντηρητική προσέγγιση και έχει λάβει υπόψη όλες τις γνωστές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων και της ριτοναβίρης. Η ριτοναβίρη χρησιμοποιείται ως μακροπρόθεσμη θεραπεία σε υψηλότερη ή ίδια δόση σε άτομα με HIV. Όσον αφορά το Paxlovid η ριτοναβίρη συστήνεται μόνο για 5 μέρες. Καθώς συλλέγουμε περαιτέρω γνώσεις από τις τρέχουσες/προγραμματισμένες έρευνες από την εταιρεία, από ακαδημαϊκούς και μέσω της χρήσης της στην κλινική πράξη, θα εξεταστεί η ανάγκη επικαιροποίησης της τρέχουσας σύστασης σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις.

Οι πληροφορίες για το προϊόν, όπως εγκρίθηκαν από τη CHMP στις 27 Ιανουαρίου 2022 και από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, είναι διαθέσιμες στον ακόλουθο σύνδεσμο:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_el.pdf.

Στο παρόν έγγραφο επισυνάπτονται οι σχετικές ενότητες της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, τις οποίες οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να λάβουν υπόψη.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Επιπλέον, επισημαίνεται ότι το φύλλο οδηγιών χρήσης και το εξωτερικό κουτί περιέχουν έναν κωδικό QR και μια διεύθυνση URL που παρέχεται από την εταιρεία, όπου θα διατίθεται ένα εργαλείο αναζήτησης για τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου. Προς ενημέρωσή σας θα βρείτε επίσης συνημμένη τη σχετική ενότητα.

Ελπίζω η έγκαιρη αυτή ενημέρωση να είναι βοηθητική.

Με εκτίμηση

Juan Garcia Burgos
Head of Public and Stakeholders Engagement Department

Αποσπάσματα από τα σχετικά λήμματα της Περίληψης Χαρακτηριστικών Προϊόντος του Paxlovid, όπως εγκρίθηκε από την CHMP στις 27 Ιανουαρίου 2022 και επικυρώθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή

4.3 Αντενδείξεις

[...]

Το Paxlovid δεν μπορεί να ξεκινήσει αμέσως μετά τη διακοπή οποιουδήποτε από τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω της καθυστερημένης αντιστάθμισης του επαγωγέα του CYP3A που διεκδόπη πρόσφατα (βλ. παράγραφο 4.5).

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

- Ανταγωνιστής των άλφα1-αδρενεργικών υποδοχέων: αλφουζοσίνη
- Αναλγητικά: πεθιδίνη, πιροξικάμη, προποξυφαίνη
- Αντιστηθαγχικό: ρανολαζίνη
- Αντικαρκινικά φάρμακα: νερατινίμπη, βενετοκλάξη
- Αντιαρρυθμικά: αμιωδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδρόνη, ενκαϊνίδη, φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη, κινιδίνη
- Αντιβιοτικά: φουσιδικό οξύ, ριφαμπικίνη
- Αντισπασμωδικά: καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη
- Κατά της ουρικής αρθρίτιδας: κολχικίνη
- Αντιισταμινικά: αστεμιζόλη, τερφεναδίνη
- Αντιψυχωσικά/νευροληπτικά: λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κλοζαπίνη, κουετιαπίνη
- Παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας: διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργονοβίνη
- Παράγοντες κινητικότητας του γαστρεντερικού: σισαπρίδη
- Φυτικά προϊόντα: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)
- Παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων:
 - ο Αναστολείς της HMG CoA αναγωγάσης: λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη
 - ο Αναστολέας της μικροσωμιακής πρωτεΐνης μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTTP): λομιταπίδη
- Αναστολείς της PDE-5: αβαναφίλη, σιλντεναφίλη, βαρντεναφίλη
- Ηρεμιστικά/ υπνωτικά: κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη από στόματος και τριαζολάμη

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών 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 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 συγχορηγούμενων 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 το

PF-07321332/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 συγχωρηγούμενα 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 συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.5 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 υψηλό μεταβολισμό πρώτης διόδου φαίνεται να είναι τα πιο επιρρεπή σε μεγάλες αυξήσεις της έκθεσης όταν συγχωρηγούνται με PF-07321332/ριτοναβίρη. Συνεπώς, η συγχωρήγηση PF-07321332/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 ριτοναβίρη έχει υψηλή συγγένεια για αρκετές ισομορφές του κυτοχρώματος P450 (CYP) και μπορεί να αναστείλει την οξειδωση με την παρακάτω ιεραρχημένη σειρά: CYP3A4 > CYP2D6. Η ριτοναβίρη έχει επίσης υψηλή συγγένεια για την P-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 έτσι τον βιομετασχηματισμό ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω αυτών των οδών και μπορεί να προκαλέσει μειωμένη συστημική 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 (βλ. Πίνακα 1) θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

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 να μειώσουν τη θεραπευτική επίδραση του Paxlovid.

Ως συντηρητικό μέτρο, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που αφορούν στη ριτοναβίρη που χρησιμοποιείται στη χρόνια λοίμωξη από HIV (600 mg 2 φορές ημερησίως όταν χρησιμοποιήθηκε αρχικά ως αντιρετροϊκός παράγοντας και 100 mg 2 φορές ημερησίως όπως χρησιμοποιείται επί του παρόντος ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής με αντιρετροϊκούς παράγοντες), θα πρέπει να εφαρμόζονται για το Paxlovid. Μελλοντικές έρευνες ενδέχεται να επιτρέψουν την προσαρμογή των συστάσεων που σχετίζονται με τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις στη θεραπεία διάρκειας 5 ημερών με 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 το PF-07321332/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 άλφα1-αδρενεργικών υποδοχέων	↑ Αλφουζοσίνη	Αυξημένες συγκεντρώσεις αλφουζοσίνης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή υπόταση και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Παράγωγα αμφεταμίνης	↑ Αμφεταμίνης	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα, είναι πιθανό να αναστείλει το CYP2D6 και ως αποτέλεσμα

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>αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αμφεταμίνης και των παραγώγων της.</p> <p>Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν αυτά τα φάρμακα συγχωρηγούνται με το Paxlovid.</p>
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 συγχωρήγηση των δύο.</p> <p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις νορπεθιδίνης, πιροξικάμης και προποξυφαίνης στο πλάσμα μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή αναπνευστική καταστολή ή αιματολογικές διαταραχές και συνεπώς αντενδείκνυνται (βλ. παράγραφο 4.3).</p> <p>Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή αναστέλλει το CYP3A4, και ως αποτέλεσμα, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της φαιντανύλης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής καταστολής) κατά τη συγχωρήγηση φαιντανύλης με ριτοναβίρη.</p> <p>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.</p> <p>Τα επίπεδα της μορφίνης μπορεί να μειωθούν εξαιτίας της επαγωγής της γλυκουρονιδίωσης από τη συγχωρήγηση με ριτοναβίρη σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή.</p>

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή Cmax)	Κλινικές παρατηρήσεις
Αντιστηθαγχικά	↑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, ↑Βεπριδίλη, ↑Δρονεδαρόνη,, ↑Ενκαϊνίδη, ↑Φλεκαϊνίδη,, ↑Προπαφαινόνη,, ↑Κινιδίνη ↑Διγοξίνη	Η συγχορήγηση ριτοναβίρης είναι πιθανόν να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις αμιωδαρόνης, βεπριδίλης, δρονεδαρόνης, ενκαϊνίδης, φλεκαϊνίδης, προπαφαινόνης και κινιδίνης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). 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.
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 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 Cmax 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 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 . 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

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>↑Σεριτινίμπη</p> <p>↑Δασατινίμπη, ↑Νιλοτινίμπη, ↑Βινκριστίνη, ↑Βινμπλαστίνη</p> <p>↑Ενκοραφενίμπη</p> <p>↑Φοσταματινίμπη</p> <p>↑Ιμπρουτινίμπη</p>	<p>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 απαλουταμίδα δεν συνίσταται.</p> <p>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 με Paxlovid. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της σεριτινίμπης για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δοσολογίας. Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη σεριτινίμπη..</p> <p>Serum concentrations may be increased when coadministered with ritonavir resulting in the potential for increased incidence of adverse events.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της ενκοραφενίμπης 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. Η συγχορήγηση ενκοραφενίμπης 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> <p>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..</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της ιμπρουτινίμπης στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της</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
	<p>↑Νερατινίμπη</p> <p>↑Βενετοκλάξη</p>	<p>αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου συνδρόμου λύσης του όγκου. Η συγχορήγηση ιμπρουτινίμης και ριτοναβίρης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί του κινδύνου και πρέπει να χρησιμοποιηθεί ριτοναβίρη, μειώστε τη δόση της ιμπρουτινίμης 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 νερατινίμης με Paxlovid αντενδείκνυται εξαιτίας ενδεχόμενων σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της ηπατοτοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.3)</p> <p>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).</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
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 οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της ριβαροξαμπάνης που 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	<p>Καρβαμαζεπίνη, Φαινοβαρβιτάλη, Φαινυτοΐνη</p> <p>↓Διβαλπροϊκό, Λαμοτριγίνη, Φαινυτοΐνη</p>	<p>Η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο PF-07321332 και στη ριτοναβίρη και ενδεχόμενη απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης. Η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης φαινοβαρβιτάλης και φαινυτοΐνης με Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</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 των αντιεπιληπτικών στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων στον ορό ή των θεραπευτικών επιδράσεων όταν αυτά τα φάρμακα συγχορηγούνται με ριτοναβίρη. Η φαινυτοΐνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της ριτοναβίρης στον ορό.</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
Αντικαταθλιπτικά	<p>↑Αμιτριπτυλίνη, Φλουοξετίνη, Ιμιπραμίνη, Νορτριπτυλίνη, Παροξετίνη, Σερτραλίνη</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 νορτριπτυλίνης, της φλουοξετίνης, της παροξετίνης ή της σερτραλίνης. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και των ανεπιθύμητων επιδράσεων όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με αντιρετροϊκές δόσεις ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).</p> <p>Η AUC και η C_{max} του 2-υδροξυ μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 15% και 67%, αντίστοιχα. Συνιστάται μείωση της δοσολογίας της δεσιπραμίνης όταν συγχωρηγείται με ριτοναβίρη.</p>
Κατά της ουρικής αρθρίτιδας	↑Κολχικίνη	<p>Οι συγκεντρώσεις της κολχικίνης αναμένεται να αυξηθούν κατά τη συγχωρήγηση 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).</p>
Αντιισταμινικά	<p>↑Αστεμιζόλη ↑Τερφεναδίνη</p> <p>↑Φεξοφενανδίνη</p> <p>↑Λοραταδίνη</p>	<p>Αυξημένες συγκεντρώσεις αστεμιζόλης και τερφεναδίνης στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση του κινδύνου σοβαρών αρρυθμιών από αυτούς τους παράγοντες και συνεπώς η ταυτόχρονη χρήση με το Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p> <p>Η ριτοναβίρη μπορεί να τροποποιήσει τη διαμεσολαβούμενη από την P-gp εκροή φεξοφενανδίνης, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, με αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις φεξοφενανδίνης.</p> <p>Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, αναστέλλει το CYP3A και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της λοραταδίνης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων όταν η λοραταδίνη συγχωρηγείται με ριτοναβίρη.</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
Αντιμικροβιακά	<p>↑ Ριφαμπουτίνη (4 φορές, 2,5 φορές), ↑ 25-Ο-δεσακετυλο μεταβολίτης ριφαμπουτίνης (38 φορές, 16 φορές)</p> <p>↓ Βορικοναζόλη (39%, 24%)</p> <p>↑ Κετοконаζόλη (3,4 φορές, 55%)</p> <p>↑ Ιτρακοναζόλη^a, ↑ Ερυθρομυκίνη</p> <p>↓ Ατοβακόνη</p> <p>↑ Βεδακιλίνη</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>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 αυξημένης επίπτωσης γαστρεντερικών και ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της κετοконаζόλης κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη.</p> <p>Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, 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 ερυθρομυκίνης ή ιτρακοναζόλης με ριτοναβίρη.</p> <p>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 κατά τη συγχορήγηση της ατοβακόνης με ριτοναβίρη.</p> <p>Δεν είναι διαθέσιμη καμία μελέτη αλληλεπίδρασης μόνο με τη ριτοναβίρη. Εξαιτίας του κινδύνου ανεπιθύμητων συμβάντων 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</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
	<p>Δελαμανίδη</p> <p>↑ Κλαριθρομυκίνη (77%, 31%), ↓ 14-OH μεταβολίτης κλαριθρομυκίνης (100%, 99%)</p> <p>Σουλφαμεθοξαζόλη/ τριμεθοπρίμη</p> <p>↑ Φουσιδικό οξύ</p>	<p>συχνότερη ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση και παρακολούθηση των τρανσαμινασών (βλέπε Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της βεδακιλίνης).</p> <p>Δεν είναι διαθέσιμη καμία μελέτη αλληλεπίδρασης μόνο με τη ριτοναβίρη. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε υγιείς εθελοντές με δελαμανίδη 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 δελαμανίδη (βλ. παράγραφο 4.4 και ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών 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. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες από 1 g την ημέρα δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται 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 της σουλφαμεθοξαζόλης/ τριμεθοπρίμης κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας με ριτοναβίρη.</p> <p>Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις τόσο του φουσιδικού οξέος όσο και της</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
	Ριφαμπικίνη	<p>ριτοναβίρης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p> <p>Η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο PF-07321332/ριτοναβίρη και ενδεχόμενη απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης. Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης με Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
Φάρμακα για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV	<p>↑ Εφαβιρένζη (21%)</p> <p>↑ Μαραβιρόκη (161%, 28%)</p> <p>↓ Ραλτεγκραβίρη (16%, 1%)</p> <p>↓ Ζιδοβουδίνη (25%, Δεν έχει καθοριστεί)</p>	<p>Έχει παρατηρηθεί υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. ζάλη, ναυτία, παραισθησία) και μη φυσιολογικών εργαστηριακών δοκιμασιών (αυξημένα ηπατικά ένζυμα) κατά τη συγχορήγηση εφαβιρένζης 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 περαιτέρω 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 γλυκορουνιδίωση της ζιδοβουδίνης, με αποτέλεσμα ελαφρά μειωμένα επίπεδα ζιδοβουδίνης. Δεν θα πρέπει να είναι απαραίτητες τροποποιήσεις της δόσης.</p>
Φάρμακο για τη θεραπεία 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.
Αντιψυχωσικά	<p>↑ Κλοζαπίνη, ↑ Πιμοζίδη</p> <p>↑ Αλοπεριδόλη, ↑ Ρισπεριδόνη,</p>	<p>Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις κλοζαπίνης ή πιμοζίδης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)..</p> <p>Η ριτοναβίρη είναι πιθανό να αναστείλει το CYP2D6 και ως αποτέλεσμα</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
	<p>↑ Θειοριδαζίνη</p> <p>↑ Λουρασιδόνη</p> <p>↑ Κουετιαπίνη</p>	<p>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 4.3).</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 4.3).</p>
β2-αγωνιστής (μακράς δράσης)	↑ Σαλμετερόλη	Η ριτοναβίρη αναστέλλει το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται εκτεταμένη αύξηση στις συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα. Συνεπώς, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση..
Ανταγωνιστής διαύλων ασβεστίου	↑ Αμλοδιπίνη, ↑ Διλτιαζέμη, ↑ Νιφεδιπίνη	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση είτε φαρμακοκινητικού ενισχυτή είτε 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..
Ανταγωνιστές ενδοθελίνης	↑ Μποσεντάνη ↑ Ριοσιγουάτη	<p>Η συγχορήγηση μποσεντάνης και ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) και την AUC της μποσεντάνης σε σταθερή κατάσταση.</p> <p>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).</p>
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	↑ Σισαπρίδη	Αυξημένες συγκεντρώσεις σισαπρίδης

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
κινητικότητας του γαστρεντερικού		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 του PF-07321332 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 ραβδομυόλυσης, 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 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 αναγωγής, συνιστάται πραβαστατίνη ή φλουβαστατίνη.
Ορμονικά αντισυλληπτικά	↓ Αιθινυλοιστραδιόλη (40%, 32%)	Εξαιτίας των μειώσεων στις συγκεντρώσεις αιθινυλοιστραδιόλης 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 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	↑ Κυκλοσπορίνη, ↑ Τακρόλιμους, ↑ Εβερόλιμους	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση είτε φαρμακοκινητικού ενισχυτή είτε 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..
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).
Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης (PDE5)	↑ Αβαναφίλη (13 φορές, 2,4 φορές), ↑ Σιλντεναφίλη (11 φορές, 4 φορές), ↑ Τανταλαφίλη (124%, ↔)	Η ταυτόχρονη χρήση αβαναφίλης με Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χρήση σιλντεναφίλης για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με ριτοναβίρη, χορηγούμενη σε δόση είτε αντιρετροϊκού παράγοντα είτε φαρμακοκινητικού ενισχυτή, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει οι δόσεις της σιλντεναφίλης να υπερβαίνουν τα 25 mg σε 48 ώρες. Η ταυτόχρονη χρήση σιλντεναφίλης με Paxlovid αντενδείκνυται σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χρήση τανταλαφίλης για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με ριτοναβίρη, χορηγούμενη σε δόση είτε αντιρετροϊκού παράγοντα είτε φαρμακοκινητικού ενισχυτή, θα πρέπει

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>↑ Βαρνεναφίλη (49 φορές, 13 φορές)</p>	<p>να γίνεται με προσοχή, σε μειωμένες δόσεις όχι μεγαλύτερες από 10 mg τανταλαφίλης κάθε 72 ώρες, με αυξημένη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες.</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση βαρνεναφίλης με Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<p>Ηρεμιστικά/ υπνωτικά</p>	<p>↑ Κλοραζεπάτη,, ↑ Διαζεπάμη,, ↑ Εσταζολάμη,, ↑ Φλουραζεπάμη,</p> <p>↑Από στόματος και παρεντερική Μιδαζολάμη</p> <p>↑Triazolam (> 20-fold, 87%)</p>	<p>Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις κλοραζεπάτης, διαζεπάμης, εσταζολάμης και φλουραζεπάμης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p> <p>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, το Paxlovid δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (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.</p> <p>Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις τριαζολάμης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</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
	<p>↓ Πεθιδίνη (62%, 59%), ↑ Μεταβολίτης νορπεθιδίνης (47%, 87%)</p> <p>↑ Αλπραζολάμη (2,5 φορές, ↔)</p> <p>↑ Βουσπιρόνη</p>	<p>Η χρήση πεθιδίνης και ριτοναβίρης αντενδείκνυται εξαιτίας των αυξημένων συγκεντρώσεων του μεταβολίτη, της νορπεθιδίνης, που έχει τόσο αναλγητική δράση όσο και διεγερτική δράση στο ΚΝΣ. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις νορπεθιδίνης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο των επιδράσεων στο ΚΝΣ (π.χ. επιληπτικές κρίσεις) (βλ. παράγραφο 4.3).</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 σε δόση είτε αντιρετροϊκού παράγοντα είτε φαρμακοκινητικού ενισχυτή, πριν αναπτυχθεί η επαγωγή του μεταβολισμού της αλπραζολάμης.</p> <p>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..</p>
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 in vitro, 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

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>μπορεί να ξεκινούν αρκετές ημέρες μετά την έναρξη της συγχορήγησης με ριτοναβίρη.</p>
<p>Στεροειδή</p>	<p>Εισπνεόμενη, ενέσιμη ή ενδορρινική προπιονική φλουτικαζόνη, Βουδεσονίδη, Τριαμσινολόνη</p> <p>↑ Δεξαμεθαζόνη</p> <p>↑ Πρεδνιζολόνη (28%, 9%)</p>	<p>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 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.</p> <p>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.</p> <p>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,</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
Θεραπεία υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών	Λεβοθυροξίνη	αντίστοιχα. 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.

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

Απόσπασμα από το σχετικό λήμμα του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης του Paxlovid, όπως εγκρίθηκε από την CHMP στις 27 Ιανουαρίου 2022 και επικυρώθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

[...]

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Σαρώστε τον κωδικό με μία φορητή συσκευή για να αποκτήσετε το φύλλο οδηγιών χρήσης σε διάφορες γλώσσες.



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