

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**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

Paxlovid 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 Paxlovid 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 Paxlovid 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 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. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην μασώνται, να μην σπάζουν και να μην συνθλίβονται, 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 αντενδείκνυται με το Paxlovid.

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

- Ανταγωνιστής των άλφα<sub>1</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων: αλφουζοσίνη
- Αντιστηθαγικό: ρανολαζίνη
- Αντιαρρυθμικά: αμιωδαρόνη, δρονεδαρόνη, φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη, κινιδίνη
- Αντιβιοτικά: φουσιδικό οξύ
- Αντικαρκινικά φάρμακα: νερατινίμη, βενετοκλάξη
- Κατά της ουρικής αρθρίτιδας: κολχικίνη
- Αντισταμινικά: τερφεναδίνη
- Αντιψυχωσικά/νευροληπτικά: κλοζαπίνη, 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
- 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
- Αντικαρκινικά φάρμακα: απαλουταμίδη
- Αντισπασμωδικά: καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη
- 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 συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές μπορεί να είναι περίπλοκη και να απαιτεί ενδελεχή κατανόηση της φύσης και της έκτασης της αλληλεπίδρασης με όλες τις συγχορηγούμενες 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 συγχορηγούμενων 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).

##### *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 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 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 συγχορηγούμενα 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 συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.

##### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αναφυλαξία και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί με το Paxlovid (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί περιστατικά Τοξικής Επιδερμικής Νεκρόλυσης και συνδρόμου Stevens-Johnson με τη ριτοναβίρη, ένα συστατικό του Paxlovid (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Norvir). 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.

### Κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής του HIV-1

Επειδή η νιματρελβίρη 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 νιματρελβίρης περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

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

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Paxlovid

Η νιματρελβίρη και η ριτοναβίρη είναι υποστρώματα του CYP3A.

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

Η συγχωρήγηση 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 συγχωρήγηση 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 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.

#### 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, 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, MATE1, OCT1 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 αντενδείκνυνται 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 <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
Ανταγωνιστής άλφα <sub>1</sub> -αδρενεργικών υποδοχέων	↑ Αλφουζοσίνη	Αυξημένες συγκεντρώσεις αλφουζοσίνης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή υπόταση και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
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 συγχορηγούνται 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

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
	<p>↑Φαιτανύλη</p> <p>↓Μεθαδόνη (36%, 38%)</p> <p>↓Μορφίνη</p> <p>↑Πεθιδίνη</p> <p>↓Πιροξικάμη</p>	<p>βουπρενορφίνης κατά τη συγχορήγηση των δύο.</p> <p>Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή αναστέλλει το CYP3A4, και ως αποτέλεσμα, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της φαιτανύλης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων (συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής καταστολής) κατά τη συγχορήγηση φαιτανύλης με ριτοναβίρη.</p> <p>Μπορεί να είναι απαραίτητη αυξημένη δόση μεθαδόνης κατά τη συγχορήγηση με τη ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, εξαιτίας της επαγωγής της γλυκουρονιδίωσης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης με βάση την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία με μεθαδόνη.</p> <p>Τα επίπεδα της μορφίνης μπορεί να μειωθούν εξαιτίας της επαγωγής της γλυκουρονιδίωσης από τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή.</p> <p>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.</p> <p>Μειωμένη έκθεση στην πιροξικάμη λόγω επαγωγής του CYP2C9 από το Paxlovid.</p>
Αντιστηθαγικά	↑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, ↑Δρонеδαρόνη, ↑Φλεκαϊνίδη, ↑Προπαφαινόνη, ↑Κινιδίνη	Η συγχορήγηση ριτοναβίρης είναι πιθανόν να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις αμιωδαρόνης, δρонеδαρόνης, φλεκαϊνίδης, προπαφαινόνης και κινιδίνης στο πλάσμα



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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
	↑Διγοξίνη	<p>και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p> <p>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.</p>
Αντιασθματικό	↓Θεοφυλλίνη (43%, 32%)	Μπορεί να απαιτείται αυξημένη δόση θεοφυλλίνης κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη, εξαιτίας της επαγωγής του CYP1A2.
Αντικαρκινικοί παράγοντες	<p>↑Αμπεμασικλίμπη</p> <p>↑Αφατινίμπη</p> <p>↑Απαλουταμίδη</p>	<p>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.</p> <p>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<sub>max</sub> 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.</p> <p>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</p>

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
	<p>↑Σεριτινίμπη</p> <p>↑Δασατινίμπη, ↑Νιλοτινίμπη, ↑Βινμπλαστίνη ↑Βινκριστίνη</p> <p>↑Ενκοραφενίμπη</p> <p>↑Φοσταματινίμπη</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 αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</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>Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα ενδεχόμενη αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων.</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</p>

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
	<p>↑Ιμπρουτινίμπη</p> <p>↑Νερατινίμπη</p> <p>↑Βενετοκλάξη</p>	<p>συμβάντα, όπως ηπατοτοξικότητα, ουδετεροπενία, υπέρταση ή διάρροια. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της φוסταματινίμπης για συστάσεις μείωσης της δόσης, εάν παρουσιαστούν αυτά τα συμβάντα.</p> <p>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 παρακολουθείτε στενά τον ασθενή για τοξικότητα.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη. Η ταυτόχρονη χρήση νερατινίμπης με Paxlovid αντενδείκνυται εξαιτίας ενδεχόμενων σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή 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 <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
Αντιπηκτικά φάρμακα	<p>↑Δαβιγατράνη (94%, 133%)*</p> <p>↑Ριβαροξαμπάνη (153%, 53%)</p> <p>Βαρφαρίνη,                      ↑↓S-Βαρφαρίνη (9%, 9%),                      ↓↔R-Βαρφαρίνη (33%)</p>	<p>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.</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 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</p> <p>↓Διβαλπροϊκό,                      Λαμοτριγίνη,                      Φαινυτοΐνη</p>	<p>Η καρβαμαζεπίνη μειώνει τις τιμές AUC και C<sub>max</sub> της νιρματρελβίρης κατά 55% και 43%, αντίστοιχα. Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη 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 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</p>

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
		φάρμακα συγχωρηγούνται με ριτοναβίρη. Η φαινοτοΐνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της ριτοναβίρης στον ορό.
Αντικορτικοστεροειδή	↑Κετοконаζόλη (3,4 φορές, 55%)	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.
Αντικαταθλιπτικά	↑Αμιτριπυλίνη, Φλουοξετίνη, Ιμιπραμίνη, Νορτριπυλίνη, Παροξετίνη, Σετραλίνη	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 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 (βλ. παράγραφο 4.4).
Κατά της ουρικής αρθρίτιδας	↑Κολχικίνη	Οι συγκεντρώσεις της κολχικίνης αναμένεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη. Έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κολχικίνη και ριτοναβίρη (αναστολή CYP3A4 και P-gp). Η ταυτόχρονη χρήση κολχικίνης με Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 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.
Αντιισταμινικά	↑Φεξοφenaδίνη	Η ριτοναβίρη μπορεί να τροποποιήσει τη διαμεσολαβούμενη από την P-gp εκροή φεξοφenaδίνης, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, με αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις φεξοφenaδίνης.

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
	<p>↑ Λοραταδίνη</p> <p>↑ Τερφεναδίνη</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> <p>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).</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 συγχωρήγηση 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 συγχωρήγηση ριτοναβίρης και ραλτεγκραβίρης προκαλεί ήσσονα μείωση των επιπέδων της ραλτεγκραβίρης</p> <p>Η ριτοναβίρη μπορεί να επάγει τη γλυκουρονιδίωση της ζιδοβουδίνης, με αποτέλεσμα ελαφρά μειωμένα επίπεδα της ζιδοβουδίνης. Δεν θα πρέπει να είναι απαραίτητες τροποποιήσεις της δόσης</p>
Αντιμικροβιακά	↓ Ατοβακόνη	<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 συγχωρήγηση της ατοβακόνης 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 <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
	<p>↑ Βεδακιλίνη</p> <p>↑ Κλαριθρομυκίνη (77%, 31%), ↓ 14-OH μεταβολίτης κλαριθρομυκίνης (100%, 99%)</p> <p>Δελαμανίδα</p>	<p>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).</p> <p>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).</p> <p>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).</p>

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
	<p>↑Ερυθρομυκίνη, ↑Ιτρακοναζόλη*</p> <p>↑Φουσιδικό οξύ</p> <p>↑Ριφαμπουτίνη (4 φορές, 2,5 φορές), ↑25-<i>O</i>-δεσακετυλο μεταβολίτης ριφαμπουτίνης (38 φορές, 16 φορές)</p> <p>Ριφαμπικίνη</p> <p>Σουλφαμεθοξαζόλη/ τριμεθοπρίμη</p> <p>↓Βορικοναζόλη (39%, 24%)</p>	<p>Η ιτρακοναζόλη αυξάνει τις τιμές AUC και C<sub>max</sub> της νιρματρελβίρης 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>Η συγχωρήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις τόσο του φουσιδικού οξέος όσο και της ριτοναβίρης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</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 συγχωρήγηση με ριτοναβίρη σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή.</p> <p>Η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στη νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη και ενδεχόμενη απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης. Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης με Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</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 συγχωρήγηση 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>



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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
Αντιψυχωσικά	<p>↑Κλοζαπίνη, ↑Πιμοζίδη</p> <p>↑Αλοπεριδόλη, ↑Ρισπεριδόνη, ↑Θειοριδαζίνη</p> <p>↑Λουρασιδόνη</p> <p>↑Κουετιαπίνη</p>	<p>Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις κλοζαπίνης ή πιμοζίδης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p> <p>Η ριτοναβίρη είναι πιθανό να αναστείλει το CYP2D6 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αλοπεριδόλης, της ρισπεριδόνης και της θειοριδαζίνης. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με αντιρετροϊκές δόσεις ριτοναβίρης.</p> <p>Εξαιτίας της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις της λουρασιδόνης αναμένεται να αυξηθούν. Η ταυτόχρονη χορήγηση με λουρασιδόνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 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>
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 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 η αμλοδιπίνη, η διλτιαζέμη ή η νιφεδιπίνη χορηγούνται ταυτόχρονα με ριτοναβίρη.

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
	↑Λερκανιδιπίνη	Η συγχορήγηση της λερκανιδιπίνης με το Paxlovid θα πρέπει να αποφεύγεται.
Καρδιαγγειακοί φαρμακευτικοί παράγοντες	↑Επλερενόνη  ↑Ιβαμπραδίνη	Η συγχορήγηση με επλερενόνη αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου υπερκαλιαιμίας (βλ. παράγραφο 4.3).  Η συγχορήγηση με ιβαμπραδίνη αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου βραδυκαρδίας ή διαταραχών αγωγιμότητας (βλ. παράγραφο 4.3).
Ανταγωνιστές ενδοθελίνης	↑Μποσεντάνη  ↑Ριοσιγουάτη	Η συγχορήγηση μποσεντάνης και ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C <sub>max</sub> ) και την AUC της μποσεντάνης σε σταθερή κατάσταση.  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	↑Διωδροεργοταμίνη, ↑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

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
		<p>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.</p>
Ορμονικά αντισυλληπτικά	↓Αιθινυλοιστραδιόλη (40%, 32%)	<p>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.</p>
Ανοσοκατασταλτικά	↑Βοκλοσπορίνη	<p>Η συγχορήγηση αντενδείκνυται λόγω πιθανής οξείας ή/και χρόνιας νεφροτοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
Ανοσοκατασταλτικά	↑Κυκλοσπορίνη, ↑Εβερόλιμους, ↑Σιρόλιμους,	<p>Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, αναστέλλει το CYP3A4 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 <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
	↑Τακρόλιμους	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 έτσι ώστε να αποφευχθεί η υπερβολική έκθεση και η επακόλουθη 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.
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).
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%, ↔) ↑Βαρντεναφίλη (49 φορές, 13 φορές)	Η ταυτόχρονη χρήση αβαναφίλης, σιλντεναφίλης, τανταλαφίλης και βαρντεναφίλης με Paxlovid 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 <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
Ηρεμιστικά/υπνωτικά	<p>↑Αλπραζολάμη (2,5 φορές, ↔)</p> <p>↑Βουσπιρόνη</p> <p>↑Κλοραζεπάτη, ↑Διαζεπάμη, ↑Εσταζολάμη, ↑Φλουραζεπάμη,</p> <p>↑Από στόματος Μιδαζολάμη (1330%, 268%)* και παρεντερική Μιδαζολάμη</p>	<p>Ο μεταβολισμός της αλπραζολάμης αναστέλλεται μετά την εισαγωγή της ριτοναβίρης. Συνιστάται προσοχή κατά τη διάρκεια των πρώτων αρκετών ημερών όταν η αλπραζολάμη συγχωρηγείται 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> <p>Η συγχωρήγηση 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 συγχωρήγηση 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 συγχωρήγηση του Paxlovid με από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3), ενώ θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση 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 συγχωρηγείται με παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, αυτό θα πρέπει</p>

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
	↑Τριαζολάμη (> 20 φορές, 87%)	<p>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>
Υπνωτικός παράγοντας	↑Ζολπιδέμη (28%, 22%)	<p>Η ζολπιδέμη και η ριτοναβίρη είναι δυνατόν να συγχορηγηθούν με προσεκτική παρακολούθηση για υπερβολικές κατασταλτικές επιδράσεις.</p>
Διακοπή καπνίσματος	↓Βουπροπιόνη (22%, 21%)	<p>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.</p>
Στεροειδή	Βουδεσονίδη, Εισπνεόμενη, ενέσιμη ή ενδορρινική προπιονική φλουτικαζόνη, Τριαμσινολόνη	<p>Έχουν αναφερθεί συστηματικές 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</p>

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C <sub>max</sub> )	Κλινικές παρατηρήσεις
	<p>↑ Δεξαμεθαζόνη</p> <p>↑ Πρεδνιζολόνη (28%, 9%)</p>	<p>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, αντίστοιχα.</p>
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

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

<b>Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος</b>	<b>Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C<sub>max</sub>)</b>	<b>Κλινικές παρατηρήσεις</b>
		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	↑Τολβαπάνη	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου αφυδάτωσης, υποογκαιμίας και υπερκαλιαιμίας (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

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

Δεν υπήρξε επίδραση που σχετίζονταν με τη νιρματρελβίρη στη μορφολογία του εμβρύου ή στη βιωσιμότητα του εμβρύου σε οποιαδήποτε από τις δόσεις που εξετάστηκαν σε μελέτες εμβρυϊκής αναπτυξιακής τοξικότητας σε αρουραίους ή κουνέλια αν και παρατηρήθηκαν μειωμένα εμβρυϊκά σωματικά βάρη σε κουνέλια (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 (νιματρελβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg) κάθε 12 ώρες επί 5 ημέρες και κατά τη διάρκεια 34 ημερών μετά την πρώτη δόση ήταν δυσγευσία (5,6%), διάρροια (3,1%), κεφαλαλγία (1,4%) και έμετος (1,1%).

##### Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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 ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1000$ ), μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες με το Paxlovid**

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Κατηγορία συχνότητας</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένου του κνησμού και του εξανθήματος
	Σπάνιες	Αναφυλαξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Δυσγευσία, κεφαλαλγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Διάρροια, έμετος, ναυτία
	Όχι συχνές	Κοιλιακό άλγος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Σπάνιες	Αίσθημα κακουχίας

##### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

## 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<sub>pro</sub>), η οποία αναφέρεται επίσης ως 3C-like πρωτεάση (3CL<sub>pro</sub>) ή nsp5 πρωτεάση. Η αναστολή της πρωτεάσης M<sub>pro</sub> 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 κυττάρων dNHBE, μιας κύριας ανθρώπινης επιθηλιακής κυτταρικής σειράς πνευμονικών κυψελίδων (τιμή EC<sub>50</sub> 61,8 nM και τιμή EC<sub>90</sub> 181 nM) μετά από έκθεση 3 ημερών στο φάρμακο. Η νιματρελβίρη είχε αντι-ική δραστηριότητα σε κυτταρικές καλλιέργειες (με τιμές EC<sub>50</sub> στο χαμηλό νανομοριακό εύρος ≤ 3πλάσιες σε σχέση με το USA-WA1/2020) έναντι απομονωμένων στελεχών SARS-CoV-2 που ανήκουν στις παραλλαγές Άλφα (B.1.1.7), Γάμμα (P.1), Δέλτα (B.1.617.2), Λάμδα (C.37), Mu (B.1.621) και Όμικρον (B.1.1.529). Η παραλλαγή Βήτα (B.1.351) ήταν η λιγότερο ευαίσθητη παραλλαγή που εξετάστηκε, με περίπου 3.3 φορές μειωμένη ευαισθησία σε σχέση με το απομονωμένο στέλεχος USA-WA1/2020.

#### Αντοχή

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

#### 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), 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  $\leq 5$  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 300 mg/ριτοναβίρη 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  $\leq 3$  ημέρες, οι οποίοι κατά την έναρξη δεν έλαβαν, ούτε αναμενόταν να λάβουν αγωγή με θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) για την COVID-19], στην ομάδα ανάλυσης mITT1 (όλοι οι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία, με έναρξη των συμπτωμάτων  $\leq 5$  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  $\leq 5$  ημέρες).

Συνολικά 2.246 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε Paxlovid, είτε εικονικό φάρμακο. Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν 46 έτη με το 13% των συμμετεχόντων να είναι 65 ετών και άνω (3% ήταν 75 ετών και άνω), το 51% ήταν άνδρες, το 72% ήταν λευκής φυλής, το 5% ήταν μαύρης φυλής, το 14% ήταν Ασιάτες και το 45% ήταν ισπανόφωνοι ή Λατινοαμερικανοί. Το 66% των συμμετεχόντων είχε έναρξη των συμπτωμάτων  $\leq 3$  ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας της μελέτης, το 81% είχε BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (37% είχε BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), το 12% είχε σακχαρώδη διαβήτη, λιγότερο από το 1% του πληθυσμού της μελέτης είχε ανοσοανεπάρκεια, ενώ το 47% των συμμετεχόντων ήταν ορολογικά αρνητικοί κατά την έναρξη και το 51% ήταν ορολογικά θετικοί. Η μέση τιμή (SD) ιικού φορτίου κατά την έναρξη ήταν 4,63 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (2,87). Το 26% των συμμετεχόντων είχαν ιικό φορτίο κατά την έναρξη  $> 10^7$  (αντίγραφα/ml), ενώ το 6,2% 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 (98%), κυρίως ο κλάδος 21J (βάσει ενδιάμεσης ανάλυσης).

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 774 ατόμων στον πληθυσμό mITT. Η εκτιμώμενη μείωση κινδύνου ήταν -6,3% με μη προσαρμοσμένο 95% CI (-9,0%, -3,6%) και 95% CI (-10,61%, -2,02%) κατά την προσαρμογή για πολλαπλότητα. Η αμφίπλευρη τιμή p ήταν  $<0,0001$  με αμφίπλευρο επίπεδο σημαντικότητας 0,002.

Στον Πίνακα 3 παρέχονται τα αποτελέσματα του κύριου καταληκτικού σημείου στον πληθυσμό ανάλυσης mITT1 για το σύνολο των δεδομένων κατά την ολοκλήρωση της μελέτης.

**Πίνακας 3: Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε μη νοσηλεύομενους ενήλικες με νόσο COVID-19, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία εντός 5 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων και δεν έλαβαν αγωγή με μονοκλωνικό αντίσωμα για την COVID-19 κατά την έναρξη (ομάδα ανάλυσης mITT1)**

	<b>Paxlovid (N=1.039)</b>	<b>Εικονικό φάρμακο (N=1.046)</b>
Νοσηλεία που σχετίζεται με την COVID-19 ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία έως την Ημέρα 28.		
n (%)	8 (0,8%)	66 (6,3%)
Μείωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο <sup>a</sup> [95% CI], %	-5,62 (-7,21, -4,03)	
Θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία έως την Ημέρα 28, %	0	12 (1,1%)

Συντμήσεις: CI = Διάστημα εμπιστοσύνης.

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.

Η εκτιμώμενη μείωση κινδύνου ήταν -5,8% με 95% CI (-7,8%, -3,8%) στους συμμετέχοντες που έλαβαν δόση εντός 3 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων, και -5,2% με 95% CI (-7,9%, -2,5%) 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 1.379 συμμετέχοντες. Τα ποσοστά συμβάντων ήταν 5/697 (0,72%) στην ομάδα του Paxlovid και 44/682 (6,45%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

**Πίνακας 4: Εξέλιξη της COVID-19 (νοσηλεία ή θάνατος) έως την Ημέρα 28 σε συμπτωματικούς ενήλικες με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο, ομάδα ανάλυσης mITT1**

	<b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b>	<b>Εικονικό φάρμακο</b>
Αριθμός ασθενών	N=1.039	N=1.046
Αρνητικός ορολογικός έλεγχος	n=487	n=505
Ασθενείς με νοσηλεία ή θάνατο <sup>a</sup> (%)	7 (1,4%)	58 (11,5%)
Εκτιμώμενο ποσοστό στις 28 ημέρες [95% CI], %	1,47 (0,70, 3,05)	11,71 (9,18, 14,89)
Μείωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο [95% CI] τιμή p	-10,25 (-13,28, -7,21) p<0,0001	
Θετικός ορολογικός έλεγχος	n=540	n=528
Ασθενείς με νοσηλεία ή θάνατο <sup>a</sup> (%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)
Εκτιμώμενο ποσοστό στις 28 ημέρες [95% CI], %	0,19 (0,03, 1,31)	1,52 (0,76, 3,02)
Μείωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο [95% CI] τιμή p	-1,34 (-2,45, -0,23) p=0,0180	

Συντμήσεις: CI= διάστημα εμπιστοσύνης, mITT= τροποποιημένη ομάδα ανάλυσης με πρόθεση για θεραπεία. 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 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 ικών πρωτεϊνών S ή N.

Παρουσιάζονται η διαφορά στα ποσοστά 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 ( $\geq 65$  ετών), του BMI (BMI  $> 25$  και BMI  $> 30$ ) και του σακχαρώδη διαβήτη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη 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 παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

### 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.

Η ριτοναβίρη χορηγείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής μαζί με τη νιματρελβίρη, οδηγώντας σε υψηλότερες συστηματικές συγκεντρώσεις 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  $\mu\text{g}/\text{mL}$  και 23,01  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ , 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  $\mu\text{g}/\text{mL}$  και 3,60  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ , 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 μετρίως την έκθεση στη νιματρελβίρη (περίπου 15% αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και 1,6% αύξηση της μέσης  $AUC_{last}$ ) σε σχέση με τις συνθήκες νηστείας μετά τη χορήγηση ενός σκευάσματος εναιωρήματος της νιματρελβίρης συγχορηγούμενης με δισκία 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

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 ΦΚ 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 συγχορηγείται με ριτοναβίρη ως

φαρμακοκινητικό ενισχυτή, υπάρχει η δυνατότητα για τους ισχυρούς αναστολείς και επαγωγείς να μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική της νιρματρελβίρης.

Η νιρματρελβίρη δεν παρουσιάζει αναστρέψιμη αναστολή των CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ή CYP1A2 *in vitro* σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Τα αποτελέσματα *in vitro* μελέτης κατέδειξαν ότι η νιρματρελβίρη μπορεί να είναι επαγωγέας των CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 και CYP2C9. Η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή. Με βάση *in vitro* δεδομένα, υπάρχει μικρό ενδεχόμενο αναστολής των BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 και OCT2 από τη νιρματρελβίρη. Υπάρχει ενδεχόμενο αναστολής των MDR1, MATE1, OCT1 και OATP1B1 από τη νιρματρελβίρη σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

### 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<sub>24</sub>) 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 τρωκτικά που διεξήχθησαν με τη ριτοναβίρη, τα οποία όμως δεν έχουν παρατηρηθεί σε σκύλους. Στοιχεία μεγάλης μεγέθυνσης υποδηλώνουν ότι αυτές οι αλλαγές στον αμφιβληστροειδή μπορεί να οφείλονται σε 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, καθυστέρησης 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**

18 μήνες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

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

### **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**

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

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Γερμανία

Pfizer Italia S.r.L.  
Località Marino del Tronto  
63100 Ascoli, Piceno  
Ιταλία

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Ιρλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Προκειμένου να βελτιωθεί η περιγραφή της στρατηγικής ελέγχου και για να επιβεβαιωθεί ένα σταθερό προφίλ προσμίξεων, επιπρόσθετες λεπτομέρειες θα πρέπει να περιληφθούν στην παραγωγική διαδικασία που προτείνεται για τη δραστική ουσία νιρματρελβίρη για εμπορική προμήθεια.	30 Ιουνίου 2022
Προκειμένου να εξασφαλιστεί πλήρης έλεγχος των προσμίξεων καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του προϊόντος, η στρατηγική ελέγχου για τη δραστική ουσία νιρματρελβίρη για τις προσμίξεις, συμπεριλαμβανομένων των χειρόμορφων προσμίξεων και της δραστικής ουσίας, θα πρέπει να καθοριστεί πλήρως.	30 Ιουνίου 2022
Προκειμένου να εξασφαλιστεί πλήρης έλεγχος των προσμίξεων καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του προϊόντος, θα πρέπει να παρέχονται πλήρη δεδομένα επικύρωσης για τη μέθοδο HPLC για τον προσδιορισμό και τον έλεγχο των προσμίξεων, καθώς και για τη μέθοδο υπολειμματικού διαλύτη που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της δραστικής ουσίας νιρματρελβίρη.	30 Ιουνίου 2022

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Raxlovid 150 mg + 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Νιρματρελβίρη + ριτοναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Δείτε το φυλλάδιο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20 δισκία νιρματρελβίρης + 10 δισκία ριτοναβίρης)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Σαρώστε τον κωδικό QR για πληροφορίες σχετικά με το προϊόν στην εθνική γλώσσα.  
URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/22/1625/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

paxlovid

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΚΥΨΕΛΗΣ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Paxlovid  
Δισκίο νιρματρελβίρης 150 mg  
Δισκίο ριτοναβίρης 100 mg

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pfizer (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Paxlovid 150 mg + 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
νιματρελβίρη + ριτοναβίρη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλέπε τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Paxlovid και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Paxlovid
3. Πώς να πάρετε το Paxlovid
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Paxlovid
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Paxlovid και ποια είναι η χρήση του

Το Paxlovid περιέχει δύο δραστικές ουσίες νιματρελβίρη και ριτοναβίρη σε δύο διαφορετικά δισκία. Το Paxlovid είναι ένα αντι-ικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με COVID-19, οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου και οι οποίοι έχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο.

Η COVID-19 προκαλείται από έναν ιό που ονομάζεται κορωνοϊός. Το Paxlovid σταματά τον πολλαπλασιασμό του ιού στα κύτταρα και αυτό σταματά τον πολλαπλασιασμό του ιού στον οργανισμό. Αυτό μπορεί να βοηθήσει τον οργανισμό σας να ξεπεράσει τη λοίμωξη από τον ιό και να σας αποτρέψει από το να εμφανίσετε σοβαρή νόσο.

Εάν τα συμπτώματά σας επιδεινωθούν ή δεν εμφανίσουν βελτίωση μετά από 5 ημέρες, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Paxlovid

##### Μην πάρετε το Paxlovid

- εάν έχετε αλλεργία στη νιματρελβίρη, στη ριτοναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του Paxlovid (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα. Η λήψη του Paxlovid μαζί με αυτά τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες ή να επηρεάσει τον τρόπο δράσης του Paxlovid:
  - Αλφουζοσίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων διόγκωσης του προστάτη)

- Ρανολαζίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου στο στήθος [στηθάγχη])
- Αμιωδαρόνη, δρονεδαρόνη, φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη, κινιδίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών διαταραχών και για την αντιμετώπιση ακανόνιστων καρδιακών παλμών)
- Φουσιδικό οξύ, ριφαμπικίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
- Απαλουταμίδη, νερατινίμπη, βενετοκλάξη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου)
- Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων)
- Κολχικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας)
- Τερφεναδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργιών)
- Λουρασιδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας)
- Πιμοζίδη, κλοζαπίνη, κουετιαπίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής, της σοβαρής μορφής κατάθλιψης και των παθολογικών σκέψεων ή αισθημάτων)
- Σιλοδοσίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου προστάτη)
- Επλερερόνη και ιβαμπραδίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων ή/και προβλημάτων στα αιμοφόρα αγγεία)
- Διυδροεργοταμίνη και εργοταμίνη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των ημικρανικών κεφαλαλγιών)
- Εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη (χρησιμοποιούνται για τη διακοπή της υπερβολικής αιμορραγίας που μπορεί να παρουσιαστεί μετά τον τοκετό ή μετά από μία αποβολή)
- Σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση συγκεκριμένων στομαχικών προβλημάτων)
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (ένα φυτικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και του άγχους)
- Βοκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος)
- Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, λομιταπίδη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα)
- Ελετριπτάνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ημικρανιών)
- Αβαναφίλη, βαρντεναφίλη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας [γνωστή επίσης και ως ανικανότητα])
- Σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας [γνωστή επίσης και ως ανικανότητα] ή για την αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης [υψηλή αρτηριακή πίεση στην πνευμονική αρτηρία])
- Κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, τριαζολάμη, μιδαζολάμη που λαμβάνεται από το στόμα (χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του άγχους ή/και της απνίας)
- Τολβαπτάνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπονατριάμιας (χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα)

## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

### Αλλεργικές αντιδράσεις

Αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων (γνωστών ως «αναφυλαξία»), μπορούν να παρουσιαστούν σε άτομα που λαμβάνουν το Paxlovid, ακόμα και μετά από μόνο 1 δόση. Διακόψτε τη λήψη του Paxlovid και καλέστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης:

- δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή
- πρήξιμο στη γλώσσα, στο στόμα και στο πρόσωπο
- σφίξιμο στο λαιμό
- βράχνιασμα
- κνησμό
- δερματικό εξάνθημα

## **Ηπατική νόσος**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε ηπατική νόσο. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ριτοναβίρη έχουν παρατηρηθεί διαταραχές των ηπατικών ενζύμων, ηπατίτιδα και ίκτερος .

## **Νεφρική νόσος**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε νεφρική νόσο.

## **Κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής του HIV-1**

Εάν έχετε μη θεραπευμένη ή μη ελεγχόμενη λοίμωξη HIV, το Paxlovid μπορεί να οδηγήσει στο να μην λειτουργούν το ίδιο καλά ορισμένα φάρμακα για τον HIV στο μέλλον.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Μη δώσετε το Paxlovid σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς το Paxlovid δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους.

## **Άλλα φάρμακα και Paxlovid**

Υπάρχουν άλλα φάρμακα που είναι δυνατό να μην λαμβάνονται μαζί με το Paxlovid . Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορείτε να πάρετε άλλα φάρμακα:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου, όπως αφατινίμη, αμπεμασικλίμη, απαλουταμίδη, σεριτινίμη, δασατινίμη, ενκοραφενίμη, φостаματινίμη, μπρουτινίμη, νιλοτινίμη, βινμπλαστίνη και βινκριστίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της πήξης του αίματος (αντιπηκτικά), όπως βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη και δαβιγατράνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών σπασμών, όπως διβαλπροϊκό, λαμοτριγίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διακοπή του καπνίσματος, όπως βουπροπίονη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των αλλεργιών, όπως φεξοφenaδίνη και λοραταδίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (αντιμυκητιασικά), όπως ιτρακοναζόλη και βορικοναζόλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing - όταν το σώμα παράγει μία υπερβολική ποσότητα κορτιζόλης, όπως δισκία κετοκοναζόλης
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης , όπως εφραβιρένζη, μαραβιρόκη, ραλτεγκραβίρη και ζιδοβουδίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων (π.χ. αντιβιοτικά και αντιμυκοβακτηριδιακά), όπως ατοβακόνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, βεδακιλίνη, ριφαμπουτίνη, δελαμανίδη και σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ψυχικών ή συναισθηματικών διαταραχών, όπως αλοπεριδόλη, ρισπεριδόνη και θειοριδαζίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης στα αιμοφόρα αγγεία που αιματώνουν τους πνεύμονες, όπως βοσεντάνη και ριοσιγουάτη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος (υπέρταση), όπως αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, λερκανιδιπίνη και νιφεδιπίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών διαταραχών και ακανόνιστων καρδιακών παλμών, όπως διγοξίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C, όπως γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος, όπως ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πραβαστατίνη και ροσουβαστατίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος, όπως κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους και τακρόλιμους
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του σοβαρού πόνου, όπως μορφίνη, φαιντανύλη, μεθαδόνη, βουπρενορφίνη, άλλα φάρμακα που μοιάζουν με μορφίνη και πιροξικάμη

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως κατασταλτικά, υπνωτικά και υπναγωγά, όπως αλπραζολάμη, βουσπιρόνη και ζολπιδέμη
- στεροειδή, περιλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φλεγμονής, όπως βηταμεθαζόνη, βουδεσονίδη, σικλεσονίδη, δεξαμεθαζόνη, φλουτικαζόνη, πρεδνιζολόνη, πρεδνιζόνη και τριαμσιονολόνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος και άλλων προβλημάτων που σχετίζονται με τους πνεύμονες, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια [ΧΑΠ], όπως σαλμετερόλη και θεοφυλλίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης, όπως αμιτριπτυλίνη, φλουοξετίνη, ιμιπραμίνη, νοτριπτυλίνη, παροξετίνη και σερτραλίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως θεραπεία υποκατάστασης της θυρεοειδικής λειτουργίας, όπως λεβοθυροξίνη
- οποιοδήποτε από τα παρακάτω άλλα συγκεκριμένα φάρμακα:
  - από στόματος αντισυλληπτικά ή επιθέματα αντισυλληπτικών που περιέχουν αιθινυλική οιστραδιόλη, τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της εγκυμοσύνης
  - μιδαζολάμη χορηγούμενη με ένεση (χρησιμοποιείται για καταστολή [μια κατάσταση ηρεμίας ή υπνηλίας, στην οποία όμως το άτομο είναι ξύπνιο αλλά πολύ χαλαρωμένο, κατά τη διάρκεια μιας ιατρικής εξέτασης ή διαδικασίας] ή για αναισθησία)

Πολλά φάρμακα αλληλεπιδρούν με το Paxlovid. **Κρατήστε μια λίστα των φαρμάκων σας για να τη δείξετε στον γιατρό και τον φαρμακοποιό σας.** Μην αρχίσετε να παίρνετε ένα νέο φάρμακο χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει εάν είναι ασφαλές να πάρετε το Paxlovid μαζί με άλλα φάρμακα.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία ώστε να είμαστε βέβαιοι ότι το Paxlovid είναι ασφαλές για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Εάν είστε έγκυος, δεν συνιστάται η χρήση του Paxlovid, εκτός εάν η κλινική σας κατάσταση χρήζει χορήγησης αυτής της θεραπείας. Συνιστάται να μην έχετε σεξουαλική δραστηριότητα ή να χρησιμοποιείτε αντισύλληψη κατά τη λήψη του Paxlovid και για 7 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με Paxlovid προληπτικά. Εάν παίρνετε ορμονική αντισύλληψη, καθώς το Paxlovid μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου, συνιστάται η χρήση προφυλακτικού ή άλλης μη ορμονικής μεθόδου αντισύλληψης. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευτεί σχετικά με τη διάρκεια αυτής της απαιτούμενης προσαρμογής των αντισυλληπτικών σας μέτρων.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Paxlovid κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Δεν θα πρέπει να θηλάζετε το μωρό σας ενώ λαμβάνετε Paxlovid και για 7 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με Paxlovid προληπτικά.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Paxlovid δεν αναμένεται να έχει κάποια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

### **Το Paxlovid περιέχει λακτόζη**

Εάν έχετε πληροφορηθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Το Paxlovid περιέχει νάτριο**

Τα δισκία νιματρελβίρης και ριτοναβίρης περιέχουν το καθένα λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερα νατρίου».

### 3. Πώς να πάρετε το Paxlovid

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Paxlovid αποτελείται από 2 φάρμακα: τη νιματρελβίρη και τη ριτοναβίρη. Η συνιστώμενη δόση είναι 2 δισκία της νιματρελβίρης (ροζ δισκίο) με 1 δισκίο της ριτοναβίρης (λευκό δισκίο) από το στόμα, δύο φορές την ημέρα (το πρωί και το βράδυ).

Ένας κύκλος θεραπείας διαρκεί 5 ημέρες. Για κάθε δόση, να παίρνετε και τα 3 δισκία μαζί, ταυτόχρονα.

Εάν έχετε νεφρική νόσο, παρακαλείστε όπως μιλήσετε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης που σας παρακολουθεί για την κατάλληλη δόση Paxlovid.

Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα. Μην κόβετε, μη σπάτε και μη συνθλίβετε τα δισκία. Το Paxlovid μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Paxlovid από την κανονική**

Εάν πάρετε υπερβολική ποσότητα Paxlovid, καλέστε τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης σας ή πηγαίστε αμέσως στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Paxlovid**

Εάν παραλείψετε μια δόση του Paxlovid εντός 8 ωρών από την ώρα που συνήθως λαμβάνεται, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Εάν παραλείψετε μια δόση για περισσότερες από 8 ώρες, μην πάρετε τη δόση που παραλείφθηκε και πάρτε την επόμενη δόση κατά την κανονικά προγραμματισμένη ώρα. Μην πάρετε δύο δόσεις του Paxlovid συγχρόνως.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Paxlovid**

Ακόμη και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε να παίρνετε το Paxlovid χωρίς να το συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Συχνές:** ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα

- Διάρροια
- Έμετος
- Ναυτία
- Αλλαγή στην αίσθηση της γεύσης
- Πονοκέφαλος

**Όχι συχνές:** ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα

- Αλλεργικές αντιδράσεις (όπως κνησμός ή δερματικό εξάνθημα)
- Κοιλιακός πόνος

**Σπάνιες:** ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση γνωστή ως «αναφυλαξία» (όπως πρήξιμο στη γλώσσα, στο στόμα και στο πρόσωπο, δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή, σφίξιμο στο λαιμό ή βράχνιασμα)

- Γενικό αίσθημα αδιαθεσίας

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Paxlovid**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο χάρτινο κουτί ή στη συσκευασία κυψέλης μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Paxlovid**

- Οι δραστικές ουσίες αυτού του φαρμάκου είναι η νιματρελβίρη και η ριτοναβίρη.
  - Κάθε ροζ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο νιματρελβίρης περιέχει 150 mg νιματρελβίρης.
  - Κάθε λευκό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ριτοναβίρης περιέχει 100 mg ριτοναβίρης.
- Τα άλλα συστατικά στο δισκίο νιματρελβίρης είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, λακτόζη μονοϋδρική (βλέπε παράγραφο 2, «Το Paxlovid περιέχει λακτόζη»), καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη, πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές και νάτριο στεατυλοφουμαρικό (βλέπε παράγραφο 2, «Το Paxlovid περιέχει νάτριο»). Η επικάλυψη με λεπτό υμένιο περιέχει υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη, τιτανίου διοξείδιο, πολυαιθυλενογλυκόλη και ερυθρό οξείδιο σιδήρου.
- Τα άλλα συστατικά στο δισκίο ριτοναβίρης είναι κοποβιδόνη, λαουρικός εστέρας σορβιτάνης, άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου, άνυδρο μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο, νάτριο στεατυλοφουμαρικό. Η επικάλυψη με λεπτό υμένιο περιέχει υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο, πολυαιθυλενογλυκόλη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, τάλκη, άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου και πολυσορβικό 80.

### **Εμφάνιση του Paxlovid και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Paxlovid είναι διαθέσιμα σε κάρτες συσκευασιών κυψέλης 5 ημερήσιων δόσεων με συνολικά 30 δισκία συσκευασμένα σε ένα χάρτινο κουτί.

Κάθε ημερήσια κάρτα συσκευασιών κυψέλης περιέχει 4 δισκία νιματρελβίρης (150 mg το καθένα) και 2 δισκία ριτοναβίρης (100 mg το καθένα) και υποδεικνύει ποια δισκία πρέπει να ληφθούν το πρωί και το βράδυ (σύμβολα ήλιου και φεγγαριού).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία νιματρελβίρης 150 mg είναι ροζ, σχήματος οβάλ και έχουν χαραγμένο το «PFE» στη μία πλευρά και το «3CL» στην άλλη πλευρά.



Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ριτοναβίρης 100 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, σχήματος καψακίου και έχουν χαραγμένο το «H» στη μία πλευρά και το «R9» στην άλλη πλευρά.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Γερμανία

Pfizer Italia S.r.L.  
Localita Marino del Tronto  
63100 Ascoli, Piceno  
Ιταλία

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel.: +370 5 251 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон  
България  
Тел : +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: + 36 1 488 37 00

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Nederland**  
Pfizer by  
Tel: + 310 (0)800 63 34 636

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Norge** Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL,  
organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**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>

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.