

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 οποιεσδήποτε 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 δόση 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Εάν ο ασθενής παραλείψει μια δόση 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 παραλείφθει.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία [εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) ≥ 60 έως < 90 mL/min]. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR ≥ 30 έως < 60 mL/min) ή με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία [eGFR < 30 mL/min, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (ESRD) υπό αιμοκάθαρση], η δόση θα πρέπει να μειωθεί όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 ώστε να αποφευχθεί η υπερ-έκθεση. Η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, για 5 ημέρες. Τις ημέρες που οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η δόση θα πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση και θεραπευτικό σχήμα για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Νεφρική λειτουργία	Ημέρες θεραπείας	Δόση και συχνότητα δόσης
Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR ≥ 30 έως < 60 mL/min)	Ημέρες 1–5	150 mg νιματελβίρης (ένα δισκίο 150 mg) με 100 mg ριτοναβίρης (ένα δισκίο 100 mg) κάθε 12 ώρες
Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 mL/min) συμπεριλαμβανομένων όσων χρειάζονται αιμοκάθαρση	Ημέρα 1	300 mg νιματελβίρης (δύο δισκία 150 mg) με 100 mg ριτοναβίρης (ένα δισκίο 100 mg) μία φορά
	Ημέρες 2–5	150 mg νιματελβίρης (ένα δισκίο 150 mg) με 100 mg ριτοναβίρης (ένα δισκίο 100 mg) μία φορά την ημέρα

Συντομογραφία: eGFR=estimated glomerular filtration rate, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης.

Ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ΜΕΤΡΙΑ νεφρική δυσλειτουργία

Η ημερήσια συσκευασία κυψέλης (blister) περιέχει δύο ξεχωριστά μέρη καθένα από τα οποία περιέχει δύο δισκία νιματελβίρης 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 νιματελβίρης μαζί με το δισκίο ριτοναβίρης κάθε 12 ώρες.

Ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ΣΟΒΑΡΗ νεφρική δυσλειτουργία

Υπάρχει μια ημερήσια συσκευασία κυψέλης (blister) για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η οποία περιέχει δύο δισκία νιματελβίρης και ένα δισκίο ριτοναβίρης για χορήγηση μία φορά την Ημέρα 1 και ένα δισκίο νιματελβίρης και ένα δισκίο ριτοναβίρης για χορήγηση μία φορά την ημέρα τις Ημέρες 2 έως 5.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Συγχωρηγόμενη θεραπεία με θεραπευτικό σχήμα που περιέχει ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης. 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 νιρματρελβίρη πρέπει να συγχωρηγείται με ριτοναβίρη. Εάν δεν γίνει σωστή συγχωρήγηση της νιρματρελβίρης 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.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην μασώνται, να μην σπάζουν και να μην 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 αντενδείκνυνται με το Paxlovid.

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

- Ανταγωνιστής των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων: αλφουζοσίνη
- Αντιστηθαγικό: ρανολαζίνη
- Αντιαρρυθμικά: δροναδρόνη, προπαφαιρόνη, κινιδίνη
- Αντικαρκινικά φάρμακα: νερατινίμη, βενετοκλάξη
- Κατά της ουρικής αρθρίτιδας: κολχικίνη
- Αντιισταμινικά: τερφεναδίνη
- Αντιψυχωσικά/νευροληπτικά: λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη
- Φαρμακευτικά προϊόντα για την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη: σιλοδοσίνη
- Καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα: επλερενόνη, ιβαμπραδίνη
- Παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας: διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργοβίνη
- Παράγοντες κινητικότητας του γαστρεντερικού: σισαπρίδη
- Ανοσοκατασταλτικά: βοκλοσπορίνη
- Παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων:
 - Αναστολείς της HMG CoA αναγωγής: λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη

- Αναστολέας της μικροσωματικής πρωτεΐνης μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTTP): λομιταπίδη
- Φαρμακευτικά προϊόντα για την ημικρανία: ελετριπτάνη
- Ανταγωνιστές των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων: φινερενόνη
- Νευροψυχιατρικοί παράγοντες: καριπραζίνη
- Ανταγωνιστές οπιοειδών: ναλοξεγκόλη
- Αναστολείς της PDE-5: αβαναφίλη, σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρντεναφίλη
- Ηρεμιστικά/υπνωτικά: κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη από στόματος και τριαζολάμη
- Ανταγωνιστές υποδοχέων της βαζοπρεσίνης: τολβαπτάνη

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

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

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

Θα πρέπει να εξεταστεί μια διεπιστημονική προσέγγιση (π.χ. με τη συμμετοχή ιατρών και ειδικών στην κλινική φαρμακολογία) προκειμένου να καθοριστεί ο κατάλληλος χρόνος για την έναρξη του Paxlovid, λαμβάνοντας υπόψη την καθυστερημένη αντιστάθμιση του επαγωγέα του CYP3A που διεκόπη πρόσφατα και την ανάγκη έναρξης του Paxlovid εντός 5 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών εξαιτίας αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

Συγχρηγήση του Paxlovid με αναστολείς της καλσινευρίνης και αναστολείς του mTOR

Απαιτείται διαβούλευση με μια διεπιστημονική ομάδα (π.χ. με τη συμμετοχή ιατρών, ειδικών στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία και/ή ειδικών στην κλινική φαρμακολογία) για την αντιμετώπιση της πολυπλοκότητας αυτής της συγχρηγήσης με στενή και τακτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων

των ανοσοκατασταλτικών στο αίμα και ρύθμιση της δόσης του ανοσοκατασταλτικού σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Paxlovid

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

Οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε:

- Κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες με σοβαρά, απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα συμβάντα από μεγαλύτερες εκθέσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.
- Κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από μεγαλύτερες εκθέσεις του Paxlovid.
- Απώλεια της θεραπευτικής επίδρασης του Paxlovid και πιθανή ανάπτυξη ιολογικής αντοχής.

Βλ. Πίνακα 2 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 συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επανεξετάζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Paxlovid και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

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

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά και κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με προϋπάρχουσες ηπατικές παθήσεις, διαταραχές των ηπατικών ενζύμων ή ηπατίτιδα.

Αύξηση της αρτηριακής πίεσης

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

Κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής του HIV-1

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

Έκδοχα

Λακτόζη

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

Νάτριο

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Paxlovid

Η νιρματρελβίρη και η ριτοναβίρη είναι υποστρώματα του CYP3A.

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

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

Επιδράσεις του Paxlovid σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικά προϊόντα υποστρώματα του CYP3A4

Το Paxlovid (νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη) είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A και αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A. Συνεπώς, η συγχορήγηση νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης αντενδείκνυται με φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η καθαρή εξάρτηση 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 2). Η συγχορήγηση άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4 που μπορεί να οδηγήσει σε δυνητικά σημαντική αλληλεπίδραση (βλ. Πίνακα 2) 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 γλυκουρονιδίωση και οξείδωση από τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19, αυξάνοντας έτσι τον βιομετασχηματισμό ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω αυτών των οδών και μπορεί να προκαλέσει μειωμένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, κάτι που θα μπορούσε να μειώσει ή να συντομεύσει τη θεραπευτική τους επίδραση.

Με βάση μελέτες *in vitro*, υπάρχει ενδεχόμενο αναστολής των MDR1 και OATP1B1 από τη νιρματρελβίρη 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 2 αποτελούν έναν οδηγό και δεν θεωρούνται ένας πλήρης κατάλογος όλων των πιθανών φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία αντενδείκνυνται ή ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με τη νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη.

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C_{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
Ανταγωνιστής άλφα ₁ -αδρενεργικών υποδοχέων	↑ Αλφουζοσίνη	Αυξημένες συγκεντρώσεις αλφουζοσίνης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή υπόταση και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
	↑ Ταμσουλοζίνη	Η ταμσουλοζίνη μεταβολίζεται εκτενώς, κυρίως από τα CYP3A4 και CYP2D6, αμφότερα τα οποία αναστέλλονται από τη ριτοναβίρη. Αποφεύγετε την ταυτόχρονη χρήση με το Paxlovid.
Παράγωγα αμφεταμίνης	↑ Αμφεταμίνη	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε υψηλή δόση σύμφωνα με την προηγούμενη χρήση της ως αντιρετροϊκός παράγοντας, είναι πιθανό να αναστείλει το CYP2D6 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αμφεταμίνης και των παραγώγων της. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν αυτά τα φάρμακα συγχωρηγούνται με το Paxlovid.
Αναλγητικά	↑ Βουπρενορφίνη (57%, 77%)	Οι αυξήσεις των επιπέδων της βουπρενορφίνης και του ενεργού μεταβολίτη της στο πλάσμα δεν οδήγησαν σε κλινικά σημαντικές φαρμακοδυναμικές μεταβολές σε έναν πληθυσμό ασθενών που παρουσίαζε ανοχή στα οπιοειδή. Συνεπώς, ενδέχεται να μην είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της βουπρενορφίνης κατά τη συγχορήγηση των δύο.
	↑ Φαιντανύλη, ↑ Οξυκωδόνη	Η ριτοναβίρη αναστέλλει το CYP3A4 και κατά συνέπεια αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των ναρκωτικών αναλγητικών στο πλάσμα. Εάν η ταυτόχρονη χρήση με το Paxlovid είναι απαραίτητη, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης αυτών των ναρκωτικών αναλγητικών και παρακολουθήστε στενά τις θεραπευτικές και ανεπιθύμητες επιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής καταστολής). Για

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις επιμέρους ΠΧΠ.
	↓Μεθαδόνη (36%, 38%)	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.
	↓Μορφίνη	Τα επίπεδα της μορφίνης μπορεί να μειωθούν εξαιτίας της επαγωγής της γλυκουρονιδίωσης από τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή.
	↑Πεθιδίνη	Η συγχορήγηση θα μπορούσε να καταλήξει σε αυξημένες ή παρατεταμένες επιδράσεις οπιοειδούς. Εάν η συγχορήγηση είναι απαραίτητη, εξετάστε τη μείωση της δόσης της πεθιδίνης. Παρακολουθείτε για αναπνευστική καταστολή και παρατεταμένη καταστολή.
	↓Πιροξικάμη	Μειωμένη έκθεση στην πιροξικάμη λόγω επαγωγής του CYP2C9 από το Paxlovid.
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 ↑Φλεκαϊνίδη	Δεδομένου του κινδύνου σημαντικής αύξησης της έκθεσης στην αμιωδαρόνη ή στη φλεκαϊνίδη και, συνεπώς, των σχετικών ανεπιθύμητων συμβάντων, δεν θα πρέπει να γίνεται συγχορήγηση, εκτός εάν μπορεί να πραγματοποιηθεί διεπιστημονική διαβούλευση για την ασφαλή καθοδήγησή της.
	↑Διγοξίνη	Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να οφείλεται στην τροποποίηση της διαμεσολαβούμενης από την P-gp εκροής διγοξίνης από τη ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Η συγκέντρωση του φαρμάκου της διγοξίνης αναμένεται να αυξηθεί. Εάν είναι δυνατό, παρακολουθείτε τα επίπεδα της διγοξίνης και την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της διγοξίνης.

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
	↑ Δισοπυραμίδη	Η ριτοναβίρη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δισοπυραμίδης στο πλάσμα, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβάντων, όπως καρδιακές αρρυθμίες. Απαιτείται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης για τη δισοπυραμίδη εάν είναι διαθέσιμη.
	↑ Δρονεδαρόνη, ↑ Προπαφαιρόνη, ↑ Κινιδίνη	Η συγχορήγηση ριτοναβίρης είναι πιθανόν να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις δρονεδαρόνης, προπαφαιρόνης και κινιδίνης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Αντιασθματικό	↓ Θεοφυλλίνη (43%, 32%)	Μπορεί να απαιτείται αυξημένη δόση θεοφυλλίνης κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη, εξαιτίας της επαγωγής του CYP1A2.
Αντικαρκινικοί παράγοντες	↑ Αμπεμασικλίμπη	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη. Η συγχορήγηση αμπεμασικλίμπης και Paxlovid θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν αυτή η συγχορήγηση κρίνεται αναπόφευκτη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της αμπεμασικλίμπης για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δόσης. Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αμπεμασικλίμπη.
	↑ Αφατινίμπη	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (Breast Cancer Resistance Protein-BCRP) και της οξείας αναστολής της P-gp από τη ριτοναβίρη. Ο βαθμός της αύξησης της AUC και της C _{max} εξαρτάται από τον χρόνο χορήγησης της ριτοναβίρης. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση αφατινίμπης με Paxlovid (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της αφατινίμπης). Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αφατινίμπη.
	↑ Απαλουταμίδη	Η απαλουταμίδη είναι ένας μέτριος έως ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στη νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη και δυνητική απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης. Επιπλέον, οι

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C_{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		συγκεντρώσεις 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).
	↑Σεριτινίμπη	Οι συγκεντρώσεις της σεριτινίμπης στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A και της P-gp από τη ριτοναβίρη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση σεριτινίμπης με Paxlovid. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της σεριτινίμπης για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δόσης. Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη σεριτινίμπη.
	↑Δασατινίμπη, ↑Νιλοτινίμπη, ↑Βινμπλαστίνη ↑Βινκριστίνη	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα ενδεχόμενη αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων.
	↑Ενκοραφενίμπη, ↑Ιβοσιδενίμπη	Οι συγκεντρώσεις της ενκοραφενίμπης ή της ιβοσιδενίμπης στον ορό μπορεί να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη, κάτι που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων, όπως η παράταση του διαστήματος QT. Αποφεύγετε τη συγχορήγηση με ενκοραφενίμπη ή ιβοσιδενίμπη. Εάν το όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί του κινδύνου και πρέπει να χρησιμοποιηθεί ριτοναβίρη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ασφάλεια.
	Ενζαλουταμίδα	Η ενζαλουταμίδα είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση του Paxlovid, πιθανή απώλεια της ιολογικής του ανταπόκρισης και πιθανή αντίσταση. Η ταυτόχρονη χρήση της ενζαλουταμίδης με το Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
	↑Φοσταματινίμπη	Η συγχορήγηση φοσταματινίμπης με ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσει την έκθεση στον μεταβολίτη R406 της

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		φοσταματινίμης, με αποτέλεσμα σχετιζόμενα με τη δόση ανεπιθύμητα συμβάντα, όπως ηπατοτοξικότητα, ουδετεροπενία, υπέρταση ή διάρροια. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της φοσταματινίμης για συστάσεις μείωσης της δόσης, εάν παρουσιαστούν αυτά τα συμβάντα.
	↑Ιμπρουτινίμπη	Οι συγκεντρώσεις της ιμπρουτινίμης 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 ιμπρουτινίμης και ριτοναβίρης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί του κινδύνου και πρέπει να χρησιμοποιηθεί ριτοναβίρη, μειώστε τη δόση της ιμπρουτινίμης στα 140 mg και παρακολουθείτε στενά τον ασθενή για τοξικότητα.
	↑Νερατινίμπη	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη. Η ταυτόχρονη χρήση νερατινίμης με Paxlovid αντενδείκνυται εξαιτίας ενδεχόμενων σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της ηπατοτοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.3).
	↑Βενετοκλάξη	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο συνδρόμου λύσης όγκου κατά την έναρξη χορήγησης της δόσης και κατά τη διάρκεια της φάσης αύξησης της δόσης και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ της βενετοκλάξης). Για ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει τη φάση αύξησης της δόσης και λαμβάνουν σταθερή ημερήσια δόση βενετοκλάξης, μειώστε τη δόση της βενετοκλάξης σε 100 mg ή λιγότερο (ή κατά τουλάχιστον 75% εάν έχει ήδη τροποποιηθεί για άλλους λόγους) όταν χρησιμοποιείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A.
Αντιπηκτικά φάρμακα	↑Απιξαμπάνη	Ο συνδυασμός P-gr και ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 αυξάνει τα

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		επίπεδα της απιξαμπάνης στο αίμα και αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Οι δοσολογικές συστάσεις για τη συγχορήγηση της απιξαμπάνης με το Paxlovid εξαρτώνται από τη δόση της απιξαμπάνης. Για δόσεις απιξαμπάνης 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως, μειώστε τη δόση της απιξαμπάνης κατά 50%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη απιξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως, αποφύγετε τη συγχορήγηση με το Paxlovid.
	↑Δαβιγατράνη (94%, 133%)*	Η συγχορήγηση του Paxlovid αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Μειώστε τη δόση της δαβιγατράνης ή αποφύγετε τη συγχορήγηση.
	↑Ριβαροξαμπάνη (153%, 53%)	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.
	Βαρφαρίνη, ↑↓S-Βαρφαρίνη (9%, 9%), ↓↔R-Βαρφαρίνη (33%)	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.
Αντισπασμωδικά	Καρβαμαζεπίνη*, Φαινοβαρβιτάλη, Φαινυτοΐνη, Πριμιδόνη	Η καρβαμαζεπίνη μειώνει τις τιμές AUC και C _{max} της νιρματρελβίρης κατά 55% και 43%, αντίστοιχα. Η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη και η πριμιδόνη είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στη νιρματρελβίρη και στη ριτοναβίρη και ενδεχόμενη απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης. Η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης, φαινυτοΐνης και πριμιδόνης με Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
	↑Κλοναζεπάμη	Ενδέχεται να χρειαστεί μείωση της δόσης για την κλοναζεπάμη κατά τη

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		συγχωρήγηση με το Paxlovid και συνιστάται κλινική παρακολούθηση.
	↓Διβαλπροϊκό, Λαμοτριγίνη	Η ριτοναβίρη όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή επάγει την οξείδωση από το CYP2C9 και τη γλυκουρονιδίωση και ως αποτέλεσμα αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις των αντιεπιληπτικών στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων στον ορό ή των θεραπευτικών επιδράσεων όταν αυτά τα φάρμακα συγχωρηγούνται με ριτοναβίρη.
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 συγχωρήγηση με ριτοναβίρη.
Αντικαταθλιπτικά	↑Αμιτριπτυλίνη, Φλουοξετίνη, Ιμιπραμίνη, Νορτριπτυλίνη, Παροξετίνη, Σερτραλίνη	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε υψηλή δόση σύμφωνα με την προηγούμενη χρήση της ως αντιρετροϊκός παράγοντας, είναι πιθανό να αναστείλει το CYP2D6 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ιμιπραμίνης, της αμιτριπτυλίνης, της νορτριπτυλίνης, της φλουοξετίνης, της παροξετίνης ή της σερτραλίνης. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και των ανεπιθύμητων επιδράσεων όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με αντιρετροϊκές δόσεις ριτοναβίρης.
Κατά της ουρικής αρθρίτιδας	↑Κολχικίνη	Οι συγκεντρώσεις της κολχικίνης αναμένεται να αυξηθούν κατά τη συγχωρήγηση με ριτοναβίρη. Έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κολχικίνη και ριτοναβίρη (αναστολή CYP3A4 και P-gp). Η ταυτόχρονη χρήση κολχικίνης με Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
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

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		κινδύνου αυξήσεων της ALT που σχετίζονται με αυξημένη έκθεση στην γκλεκαπρεβίρη.
	↑Σοφοσμπουβίρη/ βελπατασβίρη/ βοξилаπρεβίρη	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του OATP1B από τη ριτοναβίρη. Η ταυτόχρονη χορήγηση σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξилаπρεβίρης και Paxlovid δεν συνιστάται. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξилаπρεβίρης.
Αντισταμινικά	↑Φεξοφενadíνη	Η ριτοναβίρη μπορεί να τροποποιήσει τη διαμεσολαβούμενη από την P-gr εκροή φεξοφενadíνης, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, με αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις φεξοφενadíνης.
	↑Λοραταδίνη	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.
	↑Τερφενadíνη	Αυξημένες συγκεντρώσεις της τερφενadíνης στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση του κινδύνου σοβαρών αρρυθμιών από τον παράγοντα αυτό. Η ταυτόχρονη χρήση της τερφενadíνης με το Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Φάρμακα για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV	↑Μπικτεγκραβίρη/ ↔Εμτρισταβίνη/ ↑Τενοφοβίρη	Η ριτοναβίρη ενδέχεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της μπικτεγκραβίρης στο πλάσμα μέσω της αναστολής του CYP3A. Η ριτοναβίρη αναμένεται να αυξήσει την απορρόφηση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης με την αναστολή της P-gr, αυξάνοντας έτσι τη συστηματική συγκέντρωση της τενοφοβίρης.
	↑Εφαβιρένζη (21%)	Έχει παρατηρηθεί υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. ζάλη, ναυτία, παραισθησία) και μη φυσιολογικών εργαστηριακών δοκιμασιών (αυξημένα ηπατικά ένζυμα) κατά τη συγχωρήγηση εφαβιρένζης με ριτοναβίρη.

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της εφαβιρένζης για περισσότερες πληροφορίες.
	↑Μαραβιρόκη (161%, 28%)	Η ριτοναβίρη αυξάνει τα επίπεδα της μαραβιρόκης στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A. Η μαραβιρόκη μπορεί να χορηγηθεί μαζί με ριτοναβίρη για την αύξηση της έκθεσης στη μαραβιρόκη. Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της μαραβιρόκης.
	↓Ραλτεγκραβίρη (16%, 1%)	Η συγχορήγηση ριτοναβίρης και ραλτεγκραβίρης προκαλεί ήσσονα μείωση των επιπέδων της ραλτεγκραβίρης.
	↓Ζιδοβουδίνη (25%, Δεν έχει καθοριστεί)	Η ριτοναβίρη μπορεί να επάγει τη γλυκουρονιδίωση της ζιδοβουδίνης, με αποτέλεσμα ελαφρά μειωμένα επίπεδα της ζιδοβουδίνης. Δεν θα πρέπει να είναι απαραίτητες τροποποιήσεις της δόσης
Αντιμικροβιακά	↓Ατοβακόνη	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, επάγει τη γλυκουρονιδίωση και ως αποτέλεσμα αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της ατοβακόνης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων στον ορό ή των θεραπευτικών επιδράσεων κατά τη συγχορήγηση της ατοβακόνης με ριτοναβίρη.
	↑Βεδακιλίνη	Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη αλληλεπίδρασης μόνο με τη ριτοναβίρη. Λόγω του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη βεδακιλίνη, θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση. Εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου, η συγχορήγηση της βεδακιλίνης με ριτοναβίρη πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και παρακολούθηση των τρανσαμινασών (βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος βεδακιλίνης).
	↑ Κλαριθρομυκίνη (77%, 31%), ↓ 14-OH μεταβολίτης κλαριθρομυκίνης (100%, 99%)	Λόγω του μεγάλου θεραπευτικού παραθύρου της κλαριθρομυκίνης δεν θα πρέπει να απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες από 1 g ημερησίως δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται με ριτοναβίρη που χορηγείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής. Για ασθενείς με νεφρική

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C_{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		δυσλειτουργία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της κλαριθρομυκίνης: για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60 mL/min η δόση θα πρέπει να μειώνεται κατά 50% (βλ. παράγραφο 4.2 για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).
	Δελαμανίδα	Δεν είναι διαθέσιμη καμία μελέτη αλληλεπίδρασης μόνο με τη ριτοναβίρη. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε υγιείς εθελοντές με δελαμανίδα 100 mg δύο φορές ημερησίως και λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως επί 14 ημέρες, η έκθεση στον μεταβολίτη DM-6705 της δελαμανίδης ήταν αυξημένη κατά 30%. Εξαιτίας του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QTc που σχετίζεται με το DM-6705, εάν η συγχορήγηση δελαμανίδης με ριτοναβίρη κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται πολύ συχνή ΗΚΓ παρακολούθηση καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με Paxlovid (βλ. παράγραφο 4.4 και ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της δελαμανίδης).
	↑Ερυθρομυκίνη, ↑Ιτρακοναζόλη*	Η ιτρακοναζόλη αυξάνει τις τιμές AUC και C_{max} 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 συγχορηγείται με ριτοναβίρη.
	↑Φουσιδικό οξύ (συστηματική οδός)	Δεδομένου του κινδύνου σημαντικής αύξησης της έκθεσης στο φουσιδικό οξύ (συστηματική οδός) και κατά συνέπεια των σχετικών ανεπιθύμητων συμβάντων, δεν θα πρέπει να γίνεται συγχορήγηση εκτός εάν μπορεί να πραγματοποιηθεί διεπιστημονική διαβούλευση για την ασφαλή καθοδήγησή της.
	↑Ριφαμπουτίνη (4 φορές, 2,5 φορές), ↑25-Ο-δεσακετυλο μεταβολίτης ριφαμπουτίνης (38 φορές, 16 φορές)	Αναμένεται αύξηση της έκθεσης στη ριφαμπουτίνη λόγω της αναστολής του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη. Συνιστάται η διαβούλευση με διεπιστημονική ομάδα για την ασφαλή καθοδήγηση της

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		συγχορήγησης και την ανάγκη μείωσης της δόσης της ριφαμπουτίνης.
	Ριφαμπικίνη, Ριφαπεντίνη	Η ριφαμπικίνη και η ριφαπεντίνη είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στη νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη, ενδεχόμενη απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης και πιθανή αντοχή. Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης ή ριφαπεντίνης με Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
	Σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη	Δεν θα πρέπει να είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δόσης της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίμης κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας με ριτοναβίρη.
	↓Βορικοναζόλη (39%, 24%)	Η συγχορήγηση βορικοναζόλης και ριτοναβίρης, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν η αξιολόγηση του οφέλους/κινδύνου για τον ασθενή δικαιολογεί τη χρήση βορικοναζόλης.
Αντιψυχωσικά	↑Κλοζαπίνη	Δεδομένου του κινδύνου αύξησης της έκθεσης στην κλοζαπίνη και κατά συνέπεια των σχετικών ανεπιθύμητων συμβάντων, δεν θα πρέπει να γίνεται συγχορήγηση εκτός εάν μπορεί να πραγματοποιηθεί διεπιστημονική διαβούλευση για την ασφαλή καθοδήγησή της.
	↑Αλοπεριδόλη, ↑ΡΙσπεριδόνη, ↑Θειοριδαζίνη	Η ριτοναβίρη είναι πιθανό να αναστείλει το CYP2D6 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αλοπεριδόλης, της ρισπεριδόνης και της θειοριδαζίνης. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με αντιρετροϊκές δόσεις ριτοναβίρης.
	↑Λουρασιδόνη	Εξαιτίας της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις της λουρασιδόνης αναμένεται να αυξηθούν. Η ταυτόχρονη χορήγηση με λουρασιδόνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
	↑Πιμοζίδη	Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις πιμοζίδης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C_{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
	↑Κουετιαπίνη	Εξαιτίας της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης αναμένεται να αυξηθούν. Η ταυτόχρονη χορήγηση Paxlovid και κουετιαπίνης αντενδείκνυται, καθώς μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την κουετιαπίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
Παράγοντες για την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη	↑Σιλοδοσίνη	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται λόγω του ενδεχόμενου εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης (βλ. παράγραφο 4.3).
β2-αγωνιστής (μακράς δράσης)	↑Σαλμετερόλη	Η ριτοναβίρη αναστέλλει το CYP3A4 και συνεπώς αναμένεται εκτεταμένη αύξηση στις συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT, του αισθήματος παλμών και της φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας. Συνεπώς, αποφεύγετε την ταυτόχρονη χρήση με το Paxlovid.
Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου	↑Αμλοδιπίνη, ↑Διλτιαζέμη, ↑Φελοδιπίνη, ↑Νικαρδιπίνη, ↑Νιφεδιπίνη, ↑Βεραπαμίλη	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, η φελοδιπίνη, η νικαρδιπίνη, η νιφεδιπίνη ή η βεραπαμίλη χορηγούνται ταυτόχρονα με ριτοναβίρη.
	↑Λερκανιδιπίνη	Δεδομένου του κινδύνου σημαντικής αύξησης της έκθεσης στη λερκανιδιπίνη και συνεπώς των συναφών ανεπιθύμητων ενεργειών της, δεν θα πρέπει να γίνεται συγχορήγηση, εκτός εάν μπορεί να πραγματοποιηθεί διεπιστημονική διαβούλευση για την ασφαλή καθοδήγησή της.
Καρδιαγγειακοί φαρμακευτικοί παράγοντες	↑Αλισκιρένη	Αποφεύγετε την ταυτόχρονη χρήση με το Paxlovid.
	↑Σιλοσταζόλη	Συνιστάται προσαρμογή της δόσης της σιλοσταζόλης. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της σιλοσταζόλης.
	Κλοπιδογρέλη	Η συγχορήγηση με την κλοπιδογρέλη ενδέχεται να μειώσει τα επίπεδα του

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Αποφεύγετε την ταυτόχρονη χρήση με το Paxlovid.
	↑Επλερενόνη	Η συγχορήγηση με επλερενόνη αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου υπερκαλιαιμίας (βλ. παράγραφο 4.3).
	↑Ιβαμπραδίνη	Η συγχορήγηση με ιβαμπραδίνη αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου βραδυκαρδίας ή διαταραχών αγωγιμότητας (βλ. παράγραφο 4.3).
	↑Τικαγρελόρη	Δεδομένου του κινδύνου σημαντικής αύξησης της έκθεσης στην τικαγρελόρη και, κατά συνέπεια των σχετικών ανεπιθύμητων συμβάντων, δεν θα πρέπει να γίνεται συγχορήγηση, εκτός εάν μπορεί να πραγματοποιηθεί διεπιστημονική διαβούλευση για την ασφαλή καθοδήγησή της.
Ενισχυτές ρυθμιστών της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης	↑Ελεξακαφτόρη/ τεξακαφτόρη/ιβακαφτόρη, ↑Ιβακαφτόρη, ↑Τεξακαφτόρη/ιβακαφτόρη	Μειώστε τη δόση κατά τη συγχορήγηση με Paxlovid. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις επιμέρους ΠΧΠ.
	Λουμακαφτόρη/ιβακαφτόρη	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται λόγω δυνητικής απώλειας της ιολογικής ανταπόκρισης και πιθανής αντοχής (βλ. ενότητα 4.3).
Αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP4)	↑Σαξαγλιπτίνη	Συνιστάται προσαρμογή της δόσης της σαξαγλιπτίνης σε 2,5 mg μία φορά ημερησίως.
Ανταγωνιστές ενδοθελίνης	↑Μποσεντάνη	Η συγχορήγηση μποσεντάνης και ριτοναβίρης κατέληξε σε αύξηση των μέγιστων συγκεντρώσεων (C _{max}) και της AUC της μποσεντάνης σε σταθερή κατάσταση. Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση με το Paxlovid. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της μποσεντάνης για περισσότερες πληροφορίες.
	↑Ριοσιγουάτη	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A και της P-gp από τη ριτοναβίρη. Η συγχορήγηση ριοσιγουάτης με Paxlovid δεν συνιστάται (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της ριοσιγουάτης).
Παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας	↑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)

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
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	↑Λοβαστατίνη 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 συγχρήγηση με ριτοναβίρη χορηγούμενη σε υψηλή δόση, σύμφωνα με την προηγούμενη χρήση της είτε ως αντιρετροϊκός παράγοντας είτε ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής. 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).
	↑Ατορβαστατίνη, Ροσουβαστατίνη (31%, 112%)*	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 συγχρήγηση 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.
	↑Φλουβαστατίνη, Πραβαστατίνη	Παρότι δεν εξαρτώνται από το CYP3A για το μεταβολισμό τους, η έκθεση στην

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		πραβαστατίνη και τη φλουβαστατίνη μπορεί να αυξηθεί λόγω αναστολής του μεταφορέα. Εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της πραβαστατίνης και της φλουβαστατίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Paxlovid.
Ορμονικά αντισυλληπτικά	↓Αιθινυλοιστραδιόλη (40%, 32%)	Εξαιτίας των μειώσεων στις συγκεντρώσεις αιθινυλοιστραδιόλης θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση μεθόδων αντισύλληψης φραγμού ή άλλων μη ορμονικών μεθόδων αντισύλληψης με την ταυτόχρονη χρήση ριτοναβίρης σε υψηλή δόση σύμφωνα με την προηγούμενη χρήση της είτε ως αντιρετροϊκός παράγοντας είτε ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής. Η ριτοναβίρη είναι πιθανό να αλλάξει το αιμορραγικό προφίλ της μήτρας και να μειώσει την αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστραδιόλη.
Ανοσοκατασταλτικά	↑Βοκλοσπορίνη	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται λόγω πιθανής οξείας ή/και χρόνιας νεφροτοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.3).
Ανοσοκατασταλτικά	Αναστολείς καλσινευρίνης: ↑Κυκλοσπορίνη, ↑Τακρόλιμους Αναστολείς mTOR: ↑Εβερόλιμους, ↑Σιρόλιμους	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή, αναστέλλει το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης, του εβερόλιμους, του σιρόλιμους και του τακρόλιμους στο πλάσμα. Αυτή η συγχορήγηση πρέπει να εξετάζεται μόνο με στενή και τακτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων των ανοσοκατασταλτικών στο αίμα, για να μειωθεί η δόση του ανοσοκατασταλτικού σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες και 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 (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C_{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
Αναστολείς κινάσης Janus (JAK)	↑Τοφασιτινίμπη	Συνιστάται προσαρμογή της δόσης της τοφασιτινίμπης. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της τοφασιτινίμπης.
	↑Ουπαδασιτινίμπη	Οι συστάσεις δοσολογίας για τη συγχορήγηση της ουπαδασιτινίμπης με το Paxlovid εξαρτάται από την ένδειξη της ουπαδασιτινίμπης. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της ουπαδασιτινίμπης.
Παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων	↑Λομιταπίδη	Οι αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν την έκθεση στη λομιταπίδη, με τους ισχυρούς αναστολείς να αυξάνουν την έκθεση κατά περίπου 27 φορές. Εξαιτίας της αναστολής του CYP3A από τη ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις της λομιταπίδης αναμένεται να αυξηθούν. Η ταυτόχρονη χρήση Paxlovid με λομιταπίδη αντενδείκνυται (βλ. πληροφορίες συνταγογράφησης για τη λομιταπίδη) (βλ. παράγραφο 4.3).
Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της ημικρανίας	↑Ελετριπτάνη	Η συγχορήγηση ελετριπτάνης εντός τουλάχιστον 72 ωρών από τη χορήγηση του Paxlovid αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών και εγκεφαλοαγγειακών συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.3).
	↑Ριμεγκεπάντη	Αποφεύγετε την ταυτόχρονη χρήση με το Paxlovid.
Ανταγωνιστές των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων	↑Φινερερόνη	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της υπερκαλιαιμίας, της υπότασης και της υπονατριαιμίας (βλ. παράγραφο 4.3).
Ανταγωνιστές μουςκαρινικών υποδοχέων	↑Δαριφενακίνη	Δεδομένου του κινδύνου σημαντικής αύξησης της έκθεσης στην δαριφενακίνη και κατά συνέπεια των σχετικών ανεπιθύμητων συμβάντων, δεν θα πρέπει να γίνεται συγχορήγηση, εκτός εάν μπορεί να πραγματοποιηθεί διεπιστημονική διαβούλευση για την ασφαλή καθοδήγησή της.

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C_{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
	↑Σολιφενακίνη	Δεδομένου του κινδύνου σημαντικής αύξησης της έκθεσης στην σολιφενακίνη και κατά συνέπεια των σχετικών ανεπιθύμητων συμβάντων, δεν θα πρέπει να γίνεται συγχορήγηση, εκτός εάν μπορεί να πραγματοποιηθεί διεπιστημονική διαβούλευση για την ασφαλή καθοδήγησή της.
Νευροψυχιατρικοί παράγοντες	↑Αριπιπραζόλη, ↑Μπρεξπιπραζόλη	Συνιστάται προσαρμογή δόσης της αριπιπραζόλης και της μπρεξπιπραζόλης. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις ΠΧΠ της αριπιπραζόλης ή της μπρεξπιπραζόλης.
	↑Καριπραζίνη	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται λόγω της αυξημένης έκθεσης στο πλάσμα της καριπραζίνης και των δραστικών μεταβολιτών της (βλ. παράγραφο 4.3).
Ανταγωνιστές οπιοειδών	↑Ναλοξεγκόλη	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου εμφάνισης συμπτωμάτων στέρησης οπιοειδών (βλ. παράγραφο 4.3).
Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης (PDE5)	↑Αβαναφίλη (13 φορές, 2,4 φορές), ↑Σιλντεναφίλη (11 φορές, 4 φορές), ↑Τανταλαφίλη (124%, ↔), ↑Βαρντεναφίλη (49 φορές, 13 φορές)	Η ταυτόχρονη χρήση αβαναφίλης, σιλντεναφίλης, τανταλαφίλης και βαρντεναφίλης με Paxlovid αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Ηρεμιστικά/υπνωτικά	↑Αλπραζολάμη (2,5 φορές, ↔)	Ο μεταβολισμός της αλπραζολάμης αναστέλλεται μετά την εισαγωγή της ριτοναβίρης. Συνιστάται προσοχή κατά τη διάρκεια των πρώτων αρκετών ημερών όταν η αλπραζολάμη συγχορηγείται με ριτοναβίρη σε υψηλή δόση σύμφωνα με την προηγούμενη χρήση της είτε ως αντιρετροϊκός παράγοντας είτε ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής, πριν αναπτυχθεί η επαγωγή του μεταβολισμού της αλπραζολάμης.
	↑Βουσπιρόνη	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση είτε φαρμακοκινητικού ενισχυτή είτε αντιρετροϊκού παράγοντα, αναστέλλει το CYP3A και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της βουσπιρόνης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων όταν η βουσπιρόνη χορηγείται ταυτόχρονα με ριτοναβίρη.

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
	↑Κλοραζεπάτη, ↑Διαζεπάμη, ↑Εσταζολάμη, ↑Φλουραζεπάμη	Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις κλοραζεπάτης, διαζεπάμης, εσταζολάμης και φλουραζεπάμης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
	↑Από στόματος Μιδαζολάμη (1330%, 268%)* και παρεντερική Μιδαζολάμη	Η μιδαζολάμη μεταβολίζεται εκτενώς από το CYP3A4. Η συγχορήγηση με Paxlovid μπορεί να προκαλέσει μια μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση της μιδαζολάμης. Οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα αναμένεται να είναι σημαντικά υψηλότερες όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από του στόματος. Συνεπώς, η συγχορήγηση του Paxlovid με από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3), ενώ θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του Paxlovid με παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη. Δεδομένα από την ταυτόχρονη χρήση μιδαζολάμης παρεντερικά με άλλους αναστολείς πρωτεασών υποδηλώνουν μια πιθανή 3 έως 4πλάσια αύξηση των επιπέδων της μιδαζολάμης στο πλάσμα. Εάν το Paxlovid συγχορηγείται με παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, αυτό θα πρέπει να γίνεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή παρόμοιο περιβάλλον που διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής ή/και παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της μιδαζολάμης, ειδικά εάν χορηγούνται περισσότερες από μία δόσεις μιδαζολάμης.
	↑Τριαζολάμη (> 20 φορές, 87%)	Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη είναι πιθανό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις τριαζολάμης στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Υπνωτικός παράγοντας	↑Ζολπιδέμη (28%, 22%)	Η ζολπιδέμη και η ριτοναβίρη είναι δυνατόν να συγχορηγηθούν με προσεκτική παρακολούθηση για υπερβολικές κατασταλτικές επιδράσεις.
Διακοπή καπνίσματος	↓Βουπροπιόνη (22%, 21%)	Η βουπροπιόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2B6. Η ταυτόχρονη χορήγηση βουπροπιόνης με επαναλαμβανόμενες

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		δόσεις ριτοναβίρης αναμένεται να μειώσει τα επίπεδα της βουπροπιόνης. Αυτές οι επιδράσεις θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν επαγωγή του μεταβολισμού της βουπροπιόνης. Ωστόσο, επειδή η ριτοναβίρη έχει επίσης καταδειχθεί ότι αναστέλλει το CYP2B6 <i>in vitro</i>, δεν θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης βουπροπιόνης. Σε αντίθεση με τη μακροχρόνια χορήγηση ριτοναβίρης, δεν υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση με τη βουπροπιόνη μετά από βραχυχρόνια χορήγηση χαμηλών δόσεων ριτοναβίρης (200 mg δύο φορές ημερησίως για 2 ημέρες), υποδηλώνοντας ότι οι μειώσεις στις συγκεντρώσεις της βουπροπιόνης μπορεί να ξεκινούν αρκετές ημέρες μετά την έναρξη της συγχορήγησης με ριτοναβίρη.
Στεροειδή	Βουδεσονίδη, Εισπνεόμενη, ενέσιμη ή ενδορρινική προπιονική φλουτικαζόνη, Τριαμσινολόνη	Έχουν αναφερθεί συστημικές επιδράσεις από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της κορτιζόλης στο πλάσμα κατά 86%), σε ασθενείς που λάμβαναν ριτοναβίρη και εισπνεόμενη ή ενδορρινική προπιονική φλουτικαζόνη. Παρόμοιες επιδράσεις θα μπορούσαν επίσης να συμβούν με άλλα κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται από το CYP3A π.χ., βουδεσονίδη και τριαμσινολόνη. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση ριτοναβίρης σε υψηλή δόση σύμφωνα με την προηγούμενη χρήση της, είτε ως αντιρετροϊκός παράγοντας είτε ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής, 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

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

Κατηγορία φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν εντός της κατηγορίας (μεταβολή AUC, μεταβολή C _{max})	Κλινικές παρατηρήσεις
		να απαιτηθεί προοδευτική μείωση της δόσης σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.
	↑ Δεξαμεθαζόνη	Η ριτοναβίρη, όταν χορηγείται σε δόση είτε φαρμακοκινητικού ενισχυτή είτε αντιρετροϊκού παράγοντα, αναστέλλει το CYP3A και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δεξαμεθαζόνης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων κατά τη συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης με ριτοναβίρη.
	↑ Πρεδνιζολόνη (28%, 9%)	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων επιδράσεων κατά τη συγχορήγηση πρεδνιζολόνης με ριτοναβίρη. Η AUC του μεταβολίτη πρεδνιζολόνης αυξήθηκε κατά 37% και 28% μετά από 4 και 14 ημέρες χορήγησης ριτοναβίρης, αντίστοιχα.
Θεραπεία υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών	Λεβοθυροξίνη	Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία στην αγορά που υποδεικνύουν δυνητική αλληλεπίδραση μεταξύ προϊόντων που περιέχουν ριτοναβίρη και λεβοθυροξίνης. Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοθυροξίνη τουλάχιστον τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη ή/και τη λήξη της θεραπείας με ριτοναβίρη.
Ανταγωνιστές υποδοχέων της βαζοπρεσίνης	↑ Τολβαπάνη	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου αφυδάτωσης, υποογκαιμίας και υπερκαλιαμίας (βλ. παράγραφο 4.3).

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

* Αποτελέσματα από DDI μελέτες που διενεργήθηκαν με το Paxlovid (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Υπάρχουν περιορισμένα 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και ως προληπτικό μέτρο για 7 ημέρες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας.

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 αυτό το

φαρμακευτικό προϊόν και μέχρι έναν έμμηνο κύκλο μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

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

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

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

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

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

Θηλασμός

Η νιρματρελβίρη και η ριτοναβίρη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της νιρματρελβίρης και 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 κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ως προληπτικό μέτρο για 48 ώρες μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 3 παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$),

όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες με το Paxlovid

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

* Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν επίσης εκδηλώσεις αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση περιορισμένα δεδομένα από μια μελέτη ανοιχτής επισημάνσης Φάσης 1, το προφίλ ασφάλειας του Paxlovid στους συμμετέχοντες με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που χρειάζονταν αιμοκάθαρση, ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές.

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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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 πεπτιδομιμητικός αναστολέας της κύριας πρωτεάσης του SARS-CoV-2 (Mpro), η οποία αναφέρεται επίσης ως 3C-like πρωτεάση (3CLpro) ή nsp5 πρωτεάση. Η αναστολή

της πρωτεΐσης M_{pro} του SARS-CoV-2 την καθιστά μη-αποτελεσματική στην επεξεργασία πρόδρομων πολυπρωτεϊνικών ενώσεων, γεγονός που οδηγεί σε αποτροπή του ιικού πολλαπλασιασμού.

Η ριτοναβίρη αναστέλλει τον διαμεσολαβούμενο από το CYP3A μεταβολισμό της νιρματρελβίρης, παρέχοντας συνεπώς αυξημένες συγκεντρώσεις της νιρματρελβίρης στο πλάσμα.

Αντι-ικκή δραστικότητα

Η νιρματρελβίρη παρουσίασε αντι-ικκή δραστικότητα έναντι της λοίμωξης από SARS-CoV-2 των διαφοροποιημένων φυσιολογικών ανθρώπινων βρογχικών επιθηλιακών (dNHBE) κυττάρων, μιας κύριας ανθρώπινης επιθηλιακής κυτταρικής σειράς πνευμονικών κυψελίδων (τιμή EC₅₀ 61,8 nM και τιμή EC₉₀ 181 nM) μετά από έκθεση 3 ημερών στο φάρμακο.

Η αντι-ικκή δραστικότητα της νιρματρελβίρης έναντι των υπο-παραλλαγών της Όμικρον BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1, XBB.1.5, EG.5, και JN.1 αξιολογήθηκε σε κύτταρα Vero E6-TMPRSS2 παρουσία αναστολέα της P-gr. Η νιρματρελβίρη είχε μέση τιμή EC₅₀ 88 nM (εύρος: 39-146 nM) έναντι των υπο-παραλλαγών της Όμικρον, αντικατοπτρίζοντας μεταβολές ≤ 1,8 φορές την τιμή EC₅₀ σε σχέση με το απομονωμένο στέλεχος USA-WA1/2020.

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

Αντι-ικκή αντοχή σε κυτταρικές καλλιέργειες και βιοχημικές αναλύσεις

Κατάλοιπα αμινοξέων της M^{pro} του SARS-CoV-2 δυνητικά σχετιζόμενα με αντοχή στη νιρματρελβίρη έχουν εντοπιστεί με τη χρήση διαφόρων μεθόδων, συμπεριλαμβανομένης της επιλογής αντοχής του SARS-CoV-2, του ελέγχου ανασυνδυασμένων ιών SARS-CoV-2 με αντικαταστάσεις στην M^{pro} και βιοχημικών αναλύσεων με ανασυνδυασμένη M^{pro} του SARS-CoV-2 που περιέχει αντικαταστάσεις αμινοξέων. Στον πίνακα 4 φαίνονται οι αντικαταστάσεις στην M^{pro} και οι συνδυασμοί αντικαταστάσεων στην M^{pro} που έχουν παρατηρηθεί μέσω επαγωγής στην νιρματρελβίρη σε στελέχη SARS-CoV-2 σε κυτταρική καλλιέργεια. Οι μεμονωμένες αντικαταστάσεις στην M^{pro} παρατίθενται ανεξάρτητα από το εάν εμφανίστηκαν μεμονωμένες ή σε συνδυασμό με άλλες αντικαταστάσεις στην M^{pro}. Να σημειωθεί ότι οι αντικαταστάσεις S301P και T304I στην M^{pro} επικαλύπτουν τις θέσεις P6 και P3 της θέσης διάσπασης των nsr5/nsr6 που βρίσκεται στο C-τελικό άκρο της M^{pro}. Οι αντικαταστάσεις σε άλλες θέσεις διάσπασης της M^{pro} δεν έχουν συσχετιστεί με αντοχή στη νιρματρελβίρη σε κυτταρικές καλλιέργειες. Η κλινική σημασία αυτών των αντικαταστάσεων δεν είναι γνωστή.

Πίνακας 4: Αντικαταστάσεις αμινοξέων στην M^{pro} του SARS-CoV-2 επαγόμενων από τη νιρματρελβίρη σε κυτταρική καλλιέργεια (με μεταβολή της EC₅₀ > 5 φορές)

S144A (2,2-5,3), E166V (25-288), P252L (5,9), T304I (1,4-5,5), T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+A173V (3,1-8,9), T21I+T304I (3,0-7,9), L50F+E166V (34-175), L50F+T304I (5,9), F140L+A173V (10,1), A173V+T304I (20,2), T21+L50F+A193P+S301P (28,8), T21I+S144A+T304I (27,8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28,5), T21I+A173V+T304I (15), L50F+F140L+L167F+T304I (54,7)
--

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

σε σύγκριση με εκείνη του άγριου τύπου. Η κλινική σημασία αυτών των αντικαταστάσεων πρέπει να γίνει περαιτέρω κατανοητή.

Ανάκαμψη ιικού φορτίου (rebound)

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

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 μελέτης 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 ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$), χρόνια πνευμονοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του άσθματος), χρόνια νεφροπάθεια, ενεργός καπνιστής, ανοσοκατασταλτική νόσος ή ανοσοκατασταλτική αγωγή, καρδιαγγειακή νόσος, υπέρταση, δρεπανοκυτταρική νόσος, νευροαναπτυξιακές διαταραχές, ενεργός καρκίνος, εξάρτηση από τεχνολογικά προϊόντα σχετιζόμενη με ιατρικό λόγο ή ηλικία 60 ετών και άνω, ανεξάρτητα από τις συννοσηρότητες. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες με έναρξη συμπτωμάτων της COVID-19 ≤ 5 ημέρες. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με γνωστό ιστορικό προηγούμενης λοίμωξης COVID-19 ή που είχαν εμβολιαστεί.

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

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

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

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

Στον Πίνακα 5 παρέχονται τα αποτελέσματα του κύριου καταληκτικού σημείου στον πληθυσμό ανάλυσης mITT1 για το σύνολο των δεδομένων κατά την ολοκλήρωση της μελέτης.

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

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

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

- 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.
- Τα δεδομένα που συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση επικαιροποιήθηκαν μετά την post-hoc αφαίρεση δεδομένων για 133 συμμετέχοντες εξαιτίας ζητημάτων ποιότητας ορθής κλινικής πρακτικής (GCP).

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

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

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

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Εικονικό φάρμακο
Αριθμός ασθενών	N=977	N=989
Αρνητικός ορολογικός έλεγχος	n=475	n=497
Ασθενείς με νοσηλεία ή θάνατο ^α (%)	8 (1,7%)	56 (11,3%)

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

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

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

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

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

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

Κατά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων νιματρελβίρης/ριτοναβίρης 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg και 500 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως, η αύξηση της συστηματικής έκθεσης σε σταθερή κατάσταση φαίνεται να είναι μικρότερη από την αντίστοιχη ανάλογη σύμφωνα με τη δόση. Με τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων επί 10 ημέρες επιτεύχθηκε σταθερή κατάσταση κατά την Ημέρα 2, με περίπου 2πλάσια συσσώρευση. Οι συστηματικές εκθέσεις κατά την Ημέρα 5 ήταν παρόμοιες με αυτές την Ημέρα 10 σε όλες τις δόσεις.

Απορρόφηση

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

Μετά την από στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης νιματρελβίρης 300 mg/ριτοναβίρης 100 mg, η γεωμετρική μέση συγκέντρωση C_{max} της ριτοναβίρης και το AUC_{inf} ήταν 0,36 $\mu\text{g/mL}$ και

3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως τη $C_{\max}$ ($T_{\max}$) ήταν 3,98 ώρες. Ο αριθμητικός μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής φάσης αποβολής ήταν 6,1 ώρες.

Επίδραση της τροφής στην απορρόφηση από του στόματος

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

Κατανομή

Η δέσμευση της νιρματρελβίρης 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 νιρματρελβίρη χωρίς συγχρόνηση ριτοναβίρης υποδηλώνουν ότι η νιρματρελβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4. Ωστόσο, η χορήγηση της νιρματρελβίρης με ριτοναβίρη αναστέλλει τον μεταβολισμό της νιρματρελβίρης. Στο πλάσμα, η μόνη σχετιζόμενη με το φαρμακευτικό προϊόν ουσία που παρατηρήθηκε ήταν η αμετάβλητη νιρματρελβίρη. 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 οξείδωσης M-2.

Αποβολή

Η κύρια οδός αποβολής της νιρματρελβίρης όταν χορηγήθηκε με ριτοναβίρη ήταν η νεφρική απέκκριση του άθικτου φαρμακευτικού προϊόντος. Περίπου 49,6% και 35,3% της χορηγούμενης δόσης νιρματρελβίρης 300 mg ανακτήθηκε στα ούρα και στα κόπρανα, αντίστοιχα. Η νιρματρελβίρη 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 νιρματρελβίρη.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο

Η φαρμακοκινητική της νιρματρελβίρης/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.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, η $C_{\max}$ και το AUC της νιρματρελβίρης 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.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένων όσων χρειάζονταν αιμοκάθαρση

Η φαρμακοκινητική της νιρματρελβίρης στους συμμετέχοντες με ήπια έως μέτρια λοίμωξη από COVID-19 και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR < 30 \text{ mL/min}$), είτε χρειάζονταν αιμοκάθαρση ($n=12$) είτε δεν χρειάζονταν αιμοκάθαρση ($n=2$), εκτιμήθηκε μετά τη χορήγηση 300 mg/100 mg νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης μία φορά την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 150 mg/100 mg νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα κατά τις Ημέρες 2–5 για 5 δόσεις συνολικά.

Κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας αιμοκάθαρσης 4 ωρών, περίπου το 6,9% της δόσης της νιρματρελβίρης απομακρύνθηκε μέσω της αιμοκάθαρσης. Η κάθαρση μέσω της αιμοδιάλυσης ήταν 1,83 L/h.

Προσομοιώσεις με βάση το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι η χορήγηση 300 mg/100 mg νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης μία φορά την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 150 mg/100 mg νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως τις Ημέρες 2–5 σε συμμετέχοντες με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είχε ως αποτέλεσμα συγκρίσιμες εκθέσεις την Ημέρα 1 και κατά τη σταθερή κατάσταση (AUC_{0-24} και C_{max}) με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε συμμετέχοντες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που λάμβαναν 300 mg/100 mg νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες χωρίς ηπατική δυσλειτουργία, η φαρμακοκινητική της νιρματρελβίρης σε συμμετέχοντες με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν διέφερε σημαντικά. Το προσαρμοσμένο γεωμετρικό μέσο ποσοστό (90% CI) του AUC_{inf} και της C_{max} της νιρματρελβίρης 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 νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Θηλάζουσες μητέρες

Μετά από 3 δόσεις νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης 300 mg/100 mg χορηγούμενες δύο φορές ημερησίως σε 8 υγιείς θηλάζουσες γυναίκες, υπό συνθήκες διατροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και θερμίδες, τόσο η νιρματρελβίρη όσο και η ριτοναβίρη απεκκρίθηκαν στο μητρικό γάλα. Οι εκτιμώμενες αναλογίες γάλακτος προς πλάσμα για τη C_{max} και την AUC ήταν 0,27 και 0,26, αντίστοιχα για τη νιρματρελβίρη και 0,06 και 0,07, αντίστοιχα για τη ριτοναβίρη.

Μελέτες αλληλεπίδρασης που διενεργήθηκαν με τη νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη

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

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

Η επίδραση στη φαρμακοκινητική της νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης αξιολογήθηκε με την ιτρακοναζόλη (αναστολέας του CYP3A) και την καρβαμαζεπίνη (επαγωγέας του CYP3A). Οι λόγοι ελέγχου/αναφοράς των προσαρμοσμένων γεωμετρικών μέσων για τις τιμές AUC_{inf} και C_{max} της νιρματρελβίρης ήταν 44,50% και 56,82%, αντίστοιχα, μετά από συγχωρήγηση

νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης 300 mg/100 mg με πολλαπλές δόσεις καρβαμαζεπίνης από του στόματος. Οι λόγοι ελέγχου/αναφοράς των προσαρμοσμένων γεωμετρικών μέσων για τις τιμές AUC_{tau} και C_{max} της νιρματρελβίρης ήταν 138,82% και 118,57%, αντίστοιχα, όταν η νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη συγχωρηγήθηκε με πολλαπλές δόσεις ιτρακοναζόλης σε σύγκριση με τη χορήγηση νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης μεμονωμένα.

Η επίδραση της νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης σε άλλα φάρμακα αξιολογήθηκε με τη μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A), τη δαβιγατράνη (υπόστρωμα της P-gr) και τη ροσουβαστατίνη (υπόστρωμα του OATP1B1). Οι λόγοι ελέγχου/αναφοράς των προσαρμοσμένων γεωμετρικών μέσων για τις τιμές AUC_{inf} και C_{max} της μιδαζολάμης ήταν 1.430,02% και 368,33%, αντίστοιχα, όταν η μιδαζολάμη συγχωρηγήθηκε με πολλαπλές δόσεις νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης σε σύγκριση με τη χορήγηση μιδαζολάμης μεμονωμένα. Οι λόγοι ελέγχου/αναφοράς των προσαρμοσμένων γεωμετρικών μέσων για τις τιμές AUC_{inf} και C_{max} της δαβιγατράνης ήταν 194,47% και 233,06%, αντίστοιχα, μετά τη χορήγηση δαβιγατράνης με πολλαπλές δόσεις νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης σε σύγκριση με τη χορήγηση δαβιγατράνης μεμονωμένα. Οι λόγοι ελέγχου/αναφοράς των προσαρμοσμένων γεωμετρικών μέσων για τις τιμές AUC_{inf} και C_{max} της ροσουβαστατίνης ήταν 131,18% και 212,44%, αντίστοιχα, μετά τη χορήγηση ροσουβαστατίνης με πολλαπλές δόσεις νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης μεμονωμένα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Νιρματρελβίρη

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

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη νιρματρελβίρη.

Ριτοναβίρη

Οι μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις ριτοναβίρης σε ζώα προσδιόρισαν ως κύρια όργανα-στόχους το ήπαρ, τον αμφιβληστροειδή, τον θυρεοειδή αδένα και τους νεφρούς. Οι ηπατικές αλλαγές αφορούσαν ηπατοκυτταρικά, χολικά και φαγοκυτταρικά στοιχεία και συνοδεύονταν από αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων. Παρατηρήθηκε υπερπλασία του μελαγχρωματικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς και εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς σε όλες τις μελέτες σε 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, καθυστερήσεις οστεοποίησης και σπλαχνικές μεταβολές, συμπεριλαμβανομένης της καθυστερημένης καθόδου των όρχεων) παρουσιάστηκε κυρίως σε δόση τοξική για τη μητέρα. Τοξικότητα στην ανάπτυξη σε κουνέλια (εμβρυϊκή θνησιμότητα, μειωμένος αριθμός απογόνων και μειωμένο βάρος εμβρύων) παρουσιάστηκε σε τοξική για τη μητέρα δόση.

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)
Μακρογόλη/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
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

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

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάρτες συσκευασιών κυψέλης με φύλλο ΟΡΑ/αλουμινίου/PVC.

Κάρτα συσκευασιών κυψέλης με δόσεις για δύο φορές την ημέρα

Μέγεθος συσκευασίας των 5 καρτών συσκευασιών κυψέλης, καθεμία από τις οποίες περιέχει 4 δισκία νιματρελβίρης και 2 δισκία ριτοναβίρης για την πρωινή και τη βραδινή δόση (30 δισκία συνολικά).

Κάρτα συσκευασιών κυψέλης με μία ημερήσια δόση

Μέγεθος συσκευασίας μίας κάρτας συσκευασιών κυψέλης των 11 δισκίων. Η κάρτα συσκευασιών κυψέλης περιέχει 6 δισκία νιματρελβίρης και 5 δισκία ριτοναβίρης για μία ημερήσια δόση.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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
EU/1/22/1625/002

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 <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- 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**

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
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Γερμανία

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
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).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paxlovid 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: www.covid19oralrx.com

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

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

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PAXLOVID 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 φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

11 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (6 δισκία νιρματρελβίρης + 5 δισκία ριτοναβίρης)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΔΟΣΗ

Ημέρα 1: πάρτε 2 δισκία νιρματρελβίρης και 1 δισκίο ριτοναβίρης μαζί

Ημέρες 2–5: πάρτε 1 δισκίο νιρματρελβίρης και 1 δισκίο ριτοναβίρης μαζί

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Χορήγηση δόσης μία φορά ημερησίως.

Σαρώστε τον κωδικό QR για τις πληροφορίες προϊόντος στην εθνική γλώσσα.

URL: www.covid19oralrx.com

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

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/1/22/1625/002

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

Ημέρα 1

Δόση της πρώτης ημέρας σας. Πάρτε αυτά τα 3 δισκία μαζί.

Ημέρες 2 έως 5

Πάρτε αυτά τα 2 δισκία μαζί.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Paxlovid 150 mg + 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
νιρματρελβίρη + 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 νιρματρελβίρη 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. Αυτό το φάρμακο 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.

Πρέπει να απευθυνθείτε σε γιατρό εάν δεν αισθάνεστε καλύτερα ή εάν αισθάνεστε χειρότερα μετά από 5 ημέρες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Paxlovid

Μην πάρετε το Paxlovid

- εάν έχετε αλλεργία στη νιρματρελβίρη, στη ριτοναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (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])
- Δρονεδαρόνη, προπαφαιρόνη, κινιδίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών διαταραχών και για την αντιμετώπιση ακανόνιστων καρδιακών παλμών)
- Ριφαμικίνη, ριφαπεντίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
- Απαλουταμίδη, ενζαλουταμίδη, νερατινίμπη, βενετοκλάξη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου)
- Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων)
- Κολχικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας)
- Τερφεναδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργιών)
- Καριπραζίνη και λουρασιδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας)
- Πιμοξίδη, 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)
- Επλερενόνη 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)
- Λουμακαφτόρη/ιβακαφτόρη (χρησιμοποιούνται για την κυστική ίνωση)
- Φινερενόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου που σχετίζεται με τον διαβήτη Τύπου 2)
- Ναλοξεγκόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επαγόμενης από οπιοειδή δυσκοιλιότητας)
- 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 αυπνίας)
- Τολβαπτάνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπονατριαιμίας (χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Αλλεργικές αντιδράσεις

Αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων (γνωστών ως «αναφυλαξία») και σοβαρών δερματικών αντιδράσεων (γνωστών ως «τοξική επιδερμική νεκρόλυση» και «σύνδρομο Stevens-Johnson»), μπορούν να παρουσιαστούν σε άτομα που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο, ακόμα και μετά από μόνο 1 δόση. Διακόψτε τη λήψη αυτού του φαρμάκου 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
- κόκκινο και επώδυνο δέρμα
- φουσκάλες και δέρμα που ξεφλουδίζει
- φουσκάλες ή έλκη στο στόμα ή στα χείλη σας

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.

Υψηλή αρτηριακή πίεση

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ελέγξει την αρτηριακή σας πίεση πριν πάρετε αυτό το φάρμακο και ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Υπήρξαν αναφορές υψηλής αρτηριακής πίεσης σε άτομα που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα.

Κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής 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 αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς αυτό το φάρμακο 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(τους) γιατρό(ούς) ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου, όπως αφατινίμη, αμπεμασικλίμη, σεριτινίμη, δασατινίμη, ενκοραφενίμη, φοσταματινίμη, ιμπρουτινίμη, ιβοσιδενίμη, νιλοτινίμη, βινμπλαστίνη και βινκριστίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της πήξης του αίματος (αντιπηκτικά), όπως βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, δαβιγατράνη και απιξαμπάνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών σπασμών, όπως διβαλπροϊκό, λαμοτριγίνη και κλοναζεπάμη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διακοπή του καπνίσματος, όπως βουπροπιόνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των αλλεργιών, όπως φεξοφεναδίνη 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 κετοконаζόλης
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης , όπως εφαβιρένζη, μαραβιρόκη, ραλτεγκραβίρη, ζιδοβουδίνη και μπικτεγκραβίρη/εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων (π.χ. αντιβιοτικά και αντιμυκοβακτηριδιακά), όπως ατοβακόνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, φουσιδικό οξύ (λαμβανόμενο από του στόματος ή χορηγούμενο μέσω της ενδοφλέβιας οδού), βεδακλίνη, ριφαμπουτίνη, δελαμανίδη και σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και των μη φυσιολογικών σκέψεων ή αισθημάτων, όπως η κλοζαπίνη

- 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 ρισισιγουάτη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος (υπέρταση), όπως αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, λερκανιδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη και βεραπαμίλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών ή/και αγγειακών προβλημάτων, όπως η αλisciκρένη, η τικαγρελόρη, η σιλοσταζόλη και η κλοπιδογρέλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών διαταραχών και ακανόνιστων καρδιακών παλμών, όπως διγοξίνη, αμιωδαρόνη, φλεκαϊνίδη και δισοπυραμίδη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κυστικής ίνωσης, όπως η ιβακαφτόρη, η ελεξακαφτόρη/τεξακαφτόρη/ιβακαφτόρη και τεξακαφτόρη/ιβακαφτόρη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη, όπως η σαξαγλιπτίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C, όπως γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη και η σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξιλαπρεβίρη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος, όπως ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πραβαστατίνη και ροσουβαστατίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ημικρανιών, όπως η ριμεγκεπάντη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ακράτειας ούρων, όπως η δαριφενακίνη και η σολιφενακίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία προβλημάτων πνευματικής υγείας, όπως η αριπιπραζόλη και η μπρεξπιπραζόλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος, όπως κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους και τακρόλιμους
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αυτοάνοσων διαταραχών συμπεριλαμβανομένης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας ή της ελκώδους κολίτιδας, όπως η τοφασιτινίμη και η ουπαντασιτινίμη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του σοβαρού πόνου, όπως μορφίνη, φαιντανύλη, οξυκωδόνη, μεθαδόνη, βουπρενορφίνη, άλλα φάρμακα που μοιάζουν με μορφίνη, πεθιδίνη και πιροξικάμη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως κατασταλτικά, υπνωτικά και υπναγωγά, όπως αλπραζολάμη, βουσπιρόνη και ζολπιδέμη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής ή μιας διαταραχής του ύπνου που ονομάζεται ναρκοληψία, όπως οι αμφεταμίνες
- στεροειδή, περιλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φλεγμονής, όπως βουδεσονίδη, δεξαμεθαζόνη, φλουτικαζόνη, πρεδνιζολόνη και τριαμσινολόνη
- 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 αμιτριπυλίνη, φλουοξετίνη, ιμιπραμίνη, νορτριπυλίνη, παροξετίνη και σεραλίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως θεραπεία υποκατάστασης της θυρεοειδικής λειτουργίας, όπως λεβοθυροξίνη
- φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου προστάτη, όπως η ταμσουλοζίνη
- 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(στους) γιατρό(ους) και τον φαρμακοποιό σας.** Μην αρχίσετε να παίρνετε ένα νέο

φάρμακο χωρίς να συμβουλευτείτε τον(τους) γιατρό(ούς) σας. Ο(Οι) γιατρός(οί) 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 αυτού του φαρμάκου, εκτός εάν η κλινική σας κατάσταση χρήζει χορήγησης αυτής της θεραπείας. Συνιστάται να μην έχετε σεξουαλική δραστηριότητα ή να χρησιμοποιείτε αντισύλληψη κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου και για 7 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, προληπτικά. Εάν παίρνετε ορμονική αντισύλληψη, καθώς αυτό το φάρμακο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου, συνιστάται η χρήση προφυλακτικού ή άλλης μη ορμονικής μεθόδου αντισύλληψης. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευθεί σχετικά με τη διάρκεια αυτής της απαιτούμενης προσαρμογής των αντισυλληπτικών σας μέτρων.

Μια μικρή ποσότητα Paxlovid περνά στο μητρικό γάλα. Δεν θα πρέπει να θηλάζετε το μωρό σας ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο και για 48 ώρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, 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.

Ένας κύκλος θεραπείας διαρκεί 5 ημέρες.

Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα. Μη μασάτε, μη σπάτε και μη συνθλίβετε τα δισκία. Αυτό το φάρμακο μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς γεύματα.

Συνιστώμενη δόση

Χωρίς νεφρική νόσο ή με ήπια νεφρική νόσο

Εάν ΔΕΝ πάσχετε από νεφρική νόσο ή πάσχετε από ΗΠΙΑ νεφρική νόσο, η συνιστώμενη δόση είναι **2** ροζ δισκία νιματρελβίρης μαζί με **1** λευκό δισκίο ριτοναβίρης από το στόμα δύο φορές την ημέρα (το πρωί και το βράδυ).

Μέτρια νεφρική νόσος

Εάν πάσχετε από ΜΕΤΡΙΑ νεφρική νόσο, η συνιστώμενη δόση είναι **1** ροζ δισκίο νιματρελβίρης μαζί με **1** λευκό δισκίο ριτοναβίρης από το στόμα δύο φορές την ημέρα (το πρωί και το βράδυ).

Σοβαρή νεφρική νόσος

Εάν πάσχετε από ΣΟΒΑΡΗ νεφρική νόσο, η συνιστώμενη δόση είναι **2** ροζ δισκία νιρματρελβίρης μαζί με **1** λευκό δισκίο ριτοναβίρης από το στόμα μία φορά **την Ημέρα 1** και, στη συνέχεια, **1** ροζ δισκίο νιρματρελβίρης μαζί με **1** λευκό δισκίο ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα **τις Ημέρες 2 έως 5**.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Paxlovid από την κανονική

Εάν πάρετε υπερβολική ποσότητα από αυτό το φάρμακο, καλέστε τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης σας ή πηγαίνετε αμέσως στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Paxlovid

Εάν παραλείψετε μια δόση αυτού του φαρμάκου 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 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 αυτό το φάρμακο 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 (όπως μεταλλική, πικρή γεύση)
- Πονοκέφαλος

Όχι συχνές: ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα

- Αλλεργικές αντιδράσεις
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Κοιλιακός πόνος
- Μυϊκός πόνος
- Δερματικό εξάνθημα (επίσης αναφέρεται ως μέρος αλλεργικής αντίδρασης)

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)
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις γνωστές ως «τοξική επιδερμική νεκρόλυση» και «σύνδρομο Stevens-Johnson» (όπως κόκκινο και επώδυνο δέρμα, φουσκάλες και δέρμα που ξεφλουδίζει, φουσκάλες ή έλκη στο στόμα ή στα χείλη σας)
- Αίσθημα κακουχίας
- Κνησμός (επίσης αναφέρεται ως μέρος αλλεργικής αντίδρασης)

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.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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 νιρματρελβίρη και η ριτοναβίρη.
 - Κάθε ροζ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο νιρματρελβίρης περιέχει 150 mg νιρματρελβίρης.
 - Κάθε λευκό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ριτοναβίρης περιέχει 100 mg ριτοναβίρης.
- Τα άλλα συστατικά στο δισκίο νιρματρελβίρης 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, μακρογόλη/πολυαιθυλενογλυκόλη και ερυθρό οξείδιο σιδήρου.
- Τα άλλα συστατικά στο δισκίο ριτοναβίρης είναι κοποβιδόνη, λαουρικός εστέρας σορβιτάνης, άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου, μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο, νάτριο στεατυλοφουμαρικό. Η επικάλυψη με λεπτό υμένιο περιέχει υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο, μακρογόλη/πολυαιθυλενογλυκόλη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, τάλκη, άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου και πολυσορβικό 80.

Εμφάνιση του Paxlovid και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία νιρματρελβίρης 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.

Κάρτα συσκευασιών κυψέλης με δόσεις για δύο φορές την ημέρα

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 νιρματρελβίρης (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).

Κάρτα συσκευασιών κυψέλης με μία ημερήσια δόση

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Paxlovid είναι διαθέσιμα σε κάρτα συσκευασιών κυψέλης 5 ημερών με συνολικά 11 δισκία συσκευασμένα σε ένα χάρτινο κουτί.

Η κάρτα συσκευασιών κυψέλης 5 ημερών περιέχει 6 δισκία νιματρελβίρης (150 mg το καθένα) και 5 δισκία ριτοναβίρης (100 mg το καθένα) και υποδεικνύει ποια δισκία πρέπει να ληφθούν μία φορά ημερησίως για 5 ημέρες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Γερμανία

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
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

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
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 Unlimited Company
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 A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

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



URL: www.covid19oralrx.com

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://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.