

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paxlovid 150 mg + 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda różowa tabletka powlekana zawiera 150 mg nirmatrelwiru.

Każda biała tabletka powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda różowa tabletka powlekana po 150 mg nirmatrelwiru zawiera 176 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Nirmatrelwir

Tabletka powlekana (tabletki).

Różowe, owalne tabletki o wymiarach około 17,6 mm długości oraz 8,6 mm szerokości, z wytłoczonym napisem „PFE” na jednej stronie i „3CL” na drugiej stronie.

Rytonawir

Tabletka powlekana (tabletki).

Białe lub białawe tabletki w kształcie kapsułki, o wymiarach około 17,1 mm długości i 9,1 mm szerokości, z wytłoczoną literą „H” na jednej stronie i „R9” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Paxlovid jest wskazany do stosowania w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19) u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 20 kg, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka u dorosłych pacjentów to 300 mg (dwie tabletki o mocy 150 mg) nirmatrelwiru oraz 100 mg (jedna tabletka o mocy 100 mg) rytonawiru, przyjmowane jednocześnie, doustnie co 12 godzin przez 5 dni.

Dzieci i młodzież w wieku 6 lat i starsze, o masie ciała co najmniej 20 kg

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 20 kg, jest przedstawiona poniżej w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecana dawka u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 20 kg

Populacja pacjentów	Zalecana dawka
Dzieci i młodzież w wieku ≥ 6 lat, o masie ciała ≥ 40 kg	Nirmatrelwir w dawce 300 mg (dwie tabletki o mocy 150 mg) oraz rytonawir w dawce 100 mg (jedna tabletka o mocy 100 mg), przyjmowane jednocześnie, doustnie co 12 godzin przez 5 dni
Dzieci i młodzież w wieku ≥ 6 lat, o masie ciała od ≥ 20 kg do < 40 kg	Nirmatrelwir w dawce 150 mg (jedna tabletka o mocy 150 mg) oraz rytonawir w dawce 100 mg (jedna tabletka o mocy 100 mg), przyjmowane jednocześnie, doustnie co 12 godzin przez 5 dni

Szczególne ostrzeżenie dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała od co najmniej 20 kg do poniżej 40 kg

Dostępne jest opakowanie przeznaczone specjalnie dla dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała od co najmniej 20 kg do poniżej 40 kg. Opakowanie to zawiera 5 blistrów, z których każdy podzielony jest na dwie części. Każda z tych części zawiera jedną tabletkę nirmatrelwiru i jedną tabletkę rytonawiru do podawania co 12 godzin.

Paxlovid należy podać jak najszybciej po rozpoznaniu COVID-19 i w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów. Zaleca się ukończenie pełnego 5-dniowego cyklu leczenia, nawet jeśli pacjent wymaga hospitalizacji z powodu ciężkiego lub bardzo ciężkiego przebiegu COVID-19 po rozpoczęciu leczenia tym produktem leczniczym.

Jeśli pacjent pominie dawkę i od pominięcia zaplanowanego przyjęcia dawki upłynie nie więcej niż 8 godzin, powinien ją przyjąć jak najszybciej, a następnie kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu. Jeśli jednak pacjent pominie dawkę i od pominięcia zaplanowanego przyjęcia dawki upłynie więcej niż 8 godzin, wówczas nie należy przyjmować pominiętej dawki, tylko przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek [szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) od ≥ 60 do < 90 ml/min]. U dorosłych pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min) lub z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [eGFR < 30 ml/min, w tym pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD) poddawanych hemodializie], dawkę należy zmniejszyć zgodnie z tabelą 2, aby uniknąć nadmiernej ekspozycji. Produkt leczniczy należy podawać mniej więcej o tej samej porze każdego dnia przez 5 dni. W dniach, w których pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek poddawani są hemodializie, dawkę należy podawać po hemodializie (patrz punkt 5.2).

Tabela 2: Zalecana dawka i schemat dawkowania u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Czynność nerek	Dni leczenia	Dawka i częstota podawania dawki
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min)	Dni od 1. do 5.	Nirmatrelwir w dawce 150 mg (jedna tabletka o mocy 150 mg) w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg (jedna tabletka o mocy 100 mg) co 12 godzin

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR < 30 ml/min), w tym pacjenci wymagający hemodializy	Dzień 1.	Nirmatrelwir w dawce 300 mg (dwie tabletki o mocy 150 mg) w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg (jedna tabletka o mocy 100 mg) jednorazowo
	Dni od 2. do 5.	Nirmatrelwir w dawce 150 mg (jedna tabletka o mocy 150 mg) w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg (jedna tabletka o mocy 100 mg) raz na dobę

Skrót: eGFR = szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

Szczególne ostrzeżenie dla pacjentów z UMIARKOWANYMI zaburzeniami czynności nerek

Dostępne jest opakowanie przeznaczone specjalnie dla pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Opakowanie to zawiera 5 blisterów, z których każdy podzielony jest na dwie części. Każda z tych części zawiera jedną tabletkę nirmatrelwiru i jedną tabletkę rytonawiru do podawania co 12 godzin.

Szczególne ostrzeżenie dla pacjentów z CIĘŻKIMI zaburzeniami czynności nerek

Dostępne jest opakowanie przeznaczone specjalnie dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Opakowanie to zawiera 1 blister z jedną oddzielną częścią zawierającą dawkę w postaci dwóch tabletek nirmatrelwiru i jednej tabletki rytonawiru do podania raz na dobę w 1. dniu oraz czterech dodatkowych oddzielnych części, z których każda zawiera jedną tabletkę nirmatrelwiru i jedną tabletkę rytonawiru do podawania raz na dobę w dniach od 2. do 5.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani farmakokinetyki nirmatrelwiru ani rytonawiru u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek, jednakże zmniejszenie dawki u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg z zaburzeniami czynności nerek powinno być zgodne z zaleceniami dla dorosłych z tym samym stopniem zaburzeń czynności nerek (patrz tabela 2) (patrz punkt 5.2).

Nie ustalono dawki u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanym (klasa B w skali Childa-Pugha). Produktu leczniczego Paxlovid nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Populacja pacjentów z ciężkim niedoborem odporności

Dane dotyczące pacjentów z ciężkim niedoborem odporności są ograniczone. Leczenie trwające 10 dni może pomóc w zmniejszeniu ryzyka nawrotu wirerii u pacjentów z ciężką immunosupresją (np. z czynnymi nowotworami układu krwiotwórczego, po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, po leczeniu komórkami CAR-T lub leczeniu prowadzącym do deplecji limfocytów B) (patrz punkt 5.1).

Jednoczesne stosowanie z leczeniem według schematu zawierającego rytonawir lub kobicystat

Nie ma konieczności dostosowywania dawki. Pacjenci, u których rozpoznano zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV) lub wirusowe zapalenie wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV), leczeni według schematu zawierającego rytonawir lub kobicystat, powinni kontynuować stosowane leczenie zgodnie ze wskazaniami.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Paxlovid u pacjentów z grupy dzieci w wieku poniżej 6 lat lub o masie ciała poniżej 20 kg.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych o masie ciała co najmniej 20 kg opiera się na wynikach badania przeprowadzonego z udziałem dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Nirmatrelwir musi być podawany jednocześnie z rytonawirem. Nieprawidłowe podawanie nirmatrelwiru z rytonawirem spowoduje, że stężenie nirmatrelwiru w osoczu będzie niewystarczające do osiągnięcia pożądanego działania leczniczego.

Ten produkt leczniczy może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości; nie należy ich żuć, łamać ani kruszyć, ponieważ dane nie są obecnie dostępne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkty lecznicze wymienione poniżej stanowią wskazówkę i nie stanowią wyczerpującej listy wszystkich możliwych produktów leczniczych, które są przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Paxlovid.

Produkty lecznicze, których klirens w znacznym stopniu zależy od CYP3A oraz w przypadku których zwiększone stężenia w osoczu mogą prowadzić do ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji:

- Antagonista receptorów α_1 -adrenergicznych: alfuzosyna
- Lek przeciwdławicowy: ranolazyna
- Leki przeciwarytmiczne: dronedaron, propafenon, chinidyna
- Leki przeciwnowotworowe: neratynib, wenetoklaks
- Lek przeciw dnie moczanowej: kolchicina
- Leki przeciwhistaminowe: terfenadyna
- Leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne: lurazydon, pimozyd, kwetiapina
- Leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego: sylodosyna
- Leki stosowane w chorobach układu krążenia: eplerenon, iwabradyna
- Po pochodne alkaloidów sporyszu: dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina
- Leki pobudzające perystaltykę: cyzapryd
- Leki immunosupresyjne: woklosporyna
- Leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi:
 - Inhibitory reduktazy HMG-CoA: lowastatyna, symwastatyna
 - Inhibitor mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (MTTP): lomitapid
- Leki stosowane w migrenie: eletriptan
- Antagoniści receptora mineralokortykoidowego: finerenon
- Leki przeciwpsychotyczne: kariprazyna
- Antagoniści receptorów opioidowych: naloksegol
- Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5): awanafil, sylденаfil, tadalafil, wardenafil
- Leki uspokajające, leki nasenne: klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie, triazolam
- Antagoniści receptorów wazopresyny: tolwaptan

Produkty lecznicze będące silnymi induktorami CYP3A, w przypadku których znaczne zmniejszenie stężeń nirmatrelwiru i rytonawiru w osoczu może prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej i powstania oporności na leczenie:

- Antybiotyki: ryfampicyna, ryfapentyna
- Leki przeciwnowotworowe: apalutamid, enzalutamid
- Leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon

- Modulatory mukowiscydowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa: lumakaftor z iwakaftorem
- Produkty ziołowe: ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)

Nie można rozpocząć podawania produktu leczniczego Paxlovid bezpośrednio po zakończeniu stosowania induktorów CYP3A4 ze względu na opóźnione działanie ostatnio odstawionego induktora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Należy rozważyć podejście wielodyscyplinarne (na przykład z udziałem lekarzy i specjalistów farmakologii klinicznej) w celu określenia, kiedy najlepiej jest rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Paxlovid, biorąc pod uwagę opóźnione działanie ostatnio odstawionego induktora CYP3A oraz konieczność rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego Paxlovid w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko ciężkich działań niepożądanych z powodu interakcji z innymi produktami leczniczymi

Postępowanie w przypadku interakcji lekowych u pacjentów z wysokim ryzykiem zachorowania na COVID-19, przyjmujących jednocześnie wiele leków, może być złożone i wymagać dokładnego zrozumienia rodzaju i stopnia interakcji ze wszystkimi jednocześnie stosowanymi lekami. U niektórych pacjentów należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście (na przykład z udziałem lekarzy i specjalistów farmakologii klinicznej) w postępowaniu w przypadku interakcji lekowych, zwłaszcza jeśli odstawi się leki stosowane jednocześnie, zmniejszy ich dawkę lub będzie konieczne monitorowanie działań niepożądanych.

Wpływ produktu leczniczego Paxlovid na inne produkty lecznicze

Rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Paxlovid, który jest inhibitorem izoenzymu CYP3A, u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A albo rozpoczęcie stosowania produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A u pacjentów już otrzymujących produkt leczniczy Paxlovid może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu leczniczego Paxlovid jednocześnie z inhibitorami kalcyneuryny i inhibitorami mTOR

Ze względu na złożoność jednoczesnego stosowania tych produktów, związaną z koniecznością ścisłego i regularnego monitorowania stężenia leku immunosupresyjnego we krwi i dostosowania dawki leku immunosupresyjnego, zgodnie z najnowszymi wytycznymi, wymagana jest konsultacja z grupą wielodyscyplinarną (np. obejmującą lekarzy, specjalistów w dziedzinie leczenia immunosupresyjnego i (lub) specjalistów w dziedzinie farmakologii klinicznej) (patrz punkt 4.5).

Wpływ innych produktów leczniczych na Paxlovid

Rozpoczęcie stosowania produktów leczniczych, które hamują lub indukują aktywność izoenzymu CYP3A, może odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie produktu leczniczego Paxlovid.

Interakcje te mogą powodować:

- klinicznie istotne działania niepożądane z ciężkimi, zagrażającymi życiu lub prowadzącymi do zgonu zdarzeniami niepożądanymi, spowodowanymi zwiększoną ekspozycją na jednocześnie stosowane produkty lecznicze,
- klinicznie istotne działania niepożądane spowodowane zwiększoną ekspozycją na Paxlovid,
- utratę działania terapeutycznego produktu leczniczego Paxlovid i możliwy rozwój oporności wirusowej.

W tabeli 3 wyszczególniono produkty lecznicze, które są przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania z nirmatrelwirem w skojarzeniu z rytonawirem i potencjalnie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem

leczniczym Paxlovid należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji z innymi produktami leczniczymi; jednocześnie stosowane produkty lecznicze powinny być weryfikowane podczas leczenia produktem leczniczym Paxlovid, a pacjenta należy monitorować, czy nie występują u niego działania niepożądane związane z jednocześnie przyjmowanymi produktami leczniczymi.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano anafilaksję, reakcje nadwrażliwości oraz ciężkie reakcje skórne (w tym toksyczną nekrolizę naskórka i zespół Stevensa-Johnsona) podczas stosowania produktu leczniczego Paxlovid (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy klinicznie istotnej reakcji nadwrażliwości lub anafilaksji, należy natychmiast odstawić ten produkt leczniczy i rozpocząć odpowiednie leczenie farmakologiczne i (lub) opiekę wspomagającą.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Brak danych farmakokinetycznych i klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych rytonawirem występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, kliniczne objawy zapalenie wątroby i żółtaczka. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas podawania tego produktu leczniczego pacjentom z istniejącymi wcześniej chorobami wątroby, zaburzeniami aktywności enzymów wątrobowych lub zapaleniem wątroby.

Podwyższone ciśnienie krwi

Podczas leczenia produktem leczniczym Paxlovid u pacjentów zgłaszano przypadki nadciśnienia tętniczego, na ogół nieciężkiego i przemijającego. Szczególną uwagę należy zwrócić na monitorowanie pacjentów w podeszłym wieku, w tym regularne kontrolowanie u nich ciśnienia krwi, gdyż są bardziej narażeni na ciężkie powikłania nadciśnienia tętniczego.

Ryzyko rozwoju oporności szczepów HIV-1

Ponieważ nirmatrelwir jest podawany jednocześnie z rytonawirem, u osób z niekontrolowanym lub nierozpoznanym zakażeniem HIV-1 może wystąpić ryzyko rozwoju oporności szczepów HIV-1 na inhibitory proteazy HIV.

Substancje pomocnicze

Laktoza

Tabletki nirmatrelwiru zawierają laktozę. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Każda tabletka nirmatrelwiru i każda tabletka rytonawiru zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na Paxlovid

Nirmatrelwir i rytonawir są substratami CYP3A.

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Paxlovid i produktów leczniczych indukujących CYP3A może zmniejszać stężenie nirmatrelwiru i rytonawiru w osoczu i osłabiać działanie terapeutyczne produktu leczniczego Paxlovid.

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Paxlovid i produktu leczniczego hamującego CYP3A4 może zwiększać stężenie nirmatrelwiru i rytonawiru w osoczu.

Wpływ produktu leczniczego Paxlovid na inne produkty lecznicze

Produkty lecznicze będące substratami CYP3A4

Paxlovid (nirmatrelwir i rytonawir) jest silnym inhibitorem CYP3A i zwiększa w osoczu stężenia produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP3A. W związku z tym przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie nirmatrelwiru i rytonawiru z produktami leczniczymi, których klirens w znacznym stopniu zależy od CYP3A oraz których zwiększone stężenia w osoczu prowadzą do ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (patrz tabela 3). Jednoczesne podawanie innych substratów CYP3A4, które mogą prowadzić do istotnych interakcji (patrz tabela 3), należy rozważyć wyłącznie w sytuacji, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

Produkty lecznicze będące substratami CYP2D6

Badania *in vitro* wykazały, że rytonawir wykazuje wysokie powinowactwo do kilku izoenzymów cytochromu P450 (CYP) i może hamować utlenianie w następującej kolejności: CYP3A4 > CYP2D6. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Paxlovid i leków będących substratami CYP2D6 może zwiększać stężenie substratów CYP2D6.

Produkty lecznicze będące substratami glikoproteiny P

Paxlovid wykazuje również duże powinowactwo do glikoproteiny P (P-gp) i hamuje to białko transportujące, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia. Należy dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leków; można także odpowiednio zmniejszyć dawkę lub unikać jednoczesnego stosowania.

Paxlovid może indukować reakcje sprzęgania z kwasem glukuronowym i utleniania z udziałem izoenzymów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, zwiększając w ten sposób biotransformację niektórych produktów leczniczych metabolizowanych tymi szlakami, i może spowodować zmniejszenie ogólnoustrojowej ekspozycji na te produkty lecznicze, co może osłabić lub skrócić ich działanie lecznicze.

Na podstawie badań *in vitro*, stwierdzono, że nirmatrelwir może hamować MDR1 i OATP1B1 w stężeniach istotnych klinicznie.

Badania interakcji lekowych przeprowadzone z produktem leczniczym Paxlovid wskazują, że są one powodowane głównie przez rytonawir. W związku z tym interakcje lekowe rytonawiru dotyczą produktu leczniczego Paxlovid.

Produkty lecznicze wymienione w tabeli 3 nie stanowią wyczerpującej listy wszystkich możliwych produktów leczniczych, które są przeciwwskazane lub mogą wchodzić w interakcje z nirmatrelwirem i rytonawirem.

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
Antagonista receptorów alfa ₁ -adrenergicznych	↑ Alfuzosyna	Zwiększenie stężenia alfuzosyny w osoczu może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego i dlatego jej jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	↑ Tamsulosyna	Tamsulosyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, głównie przez CYP3A4 i CYP2D6, przy czym oba te enzymy są hamowane przez rytonawir. Należy unikać jednoczesnego jej stosowania z produktem leczniczym Paxlovid.
Pochodne amfetaminy	↑ Amfetamina	Rytonawir podawany w dużych dawkach, zgodnie z jego wcześniejszym zastosowaniem, jako lek przeciwretrowirusowy, prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia amfetaminy i jej pochodnych. Zaleca się dokładne monitorowanie działań niepożądanych, gdy leki te są podawane jednocześnie z produktem leczniczym Paxlovid.
Leki przeciwbólowe	↑ Buprenorfina (57%, 77%)	Zwiększenie stężeń w osoczu buprenorfiny i jej czynnego metabolitu nie prowadziło do istotnych klinicznie zmian farmakodynamicznych w populacji pacjentów tolerujących opioidy. W związku z tym nie ma konieczności dostosowywania dawki buprenorfiny, gdy oba te produkty są podawane jednocześnie.
	↑ Fentanyl, ↑ Oksykodon	Rytonawir hamuje CYP3A4 i w wyniku tego oczekuje się, że będzie zwiększał stężenie tych opioidowych leków przeciwbólowych w osoczu. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Paxlovid, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych opioidowych leków przeciwbólowych i ściśle monitorować stan pacjenta pod kątem występowania u niego działań leczniczych i działań niepożądanych (w tym depresji oddechowej). Więcej informacji można znaleźć w ChPL poszczególnych produktów leczniczych.
	↓ Metadon (36%, 38%)	Może być konieczne zwiększenie dawki metadonu podczas jednoczesnego stosowania z rytonawirem podawanym jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, ze względu na indukcję procesu sprzęgania z kwasem

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		glukuronowym. Pacjentów leczonych metadonem należy ściśle monitorować pod kątem występowania objawów odstawienia. W zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie metadonem należy rozważyć dostosowanie dawki.
	↓Morfina	Stężenie morfiny może być zmniejszone ze względu na indukcję procesu sprzęgania z kwasem glukuronowym przez podawany jednocześnie rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.
	↑Petydyna	Jednoczesne podawanie może nasilać lub przedłużać działanie opioidowe. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, należy rozważyć zmniejszenie dawki petydyny. Należy monitorować pod kątem depresji oddechowej i sedacji.
	↓Piroksydam	Zmniejszona ekspozycja na piroksydam z powodu indukcji CYP2C9 przez produkt leczniczy Paxlovid.
Lek przeciwdławicowy	↑Ranolazyna	Ze względu na hamowanie przez rytonawir CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężenia ranolazyny. Równoczesne podawanie ranolazyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Leki przeciwartmienne	↑Amiodaron, ↑Flekainid	Biorąc pod uwagę ryzyko znacznego zwiększenia ekspozycji na amiodaron lub flekainid i tym samym związanych z tym działań niepożądanych, nie należy jednocześnie stosować tych produktów leczniczych, chyba że jest możliwe uzyskanie konsultacji z grupą wielodyscyplinarną w celu bezpiecznego podania.
	↑Digoksyna	Ta interakcja może być spowodowana modyfikacją przez rytonawir, stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, wpływu digoksyny następującego z udziałem glikoproteiny P. Oczekuje się, że stężenie digoksyny zwiększy się. W miarę możliwości należy monitorować stężenie digoksyny oraz bezpieczeństwo jej stosowania i jej skuteczność.
	↑Dyzopiramid	Rytonawir może zwiększać stężenie dyzopiramidu w osoczu, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zaburzenia rytmu serca. Należy zachować ostrożność

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		i, jeśli to możliwe, zaleca się monitorowanie stężenia leczniczego dyzopiramidu.
	↑Dronedaron, ↑Propafenon, ↑Chinidyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem prawdopodobnie spowoduje zwiększenie stężeń dronedaronu, propafenonu oraz chinidyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Lek przeciwastmatyczny	↓Teofilina (43%, 32%)	Może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny podczas jednoczesnego podawania z rytonawirem, ze względu na indukcję CYP1A2.
Leki przeciwnowotworowe	↑Abemacyklib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A4 przez rytonawir. Należy unikać jednoczesnego podawania abemacyklibu i produktu leczniczego Paxlovid. Jeśli uważa się, że takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla abemacyklibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem abemacyklibu.
	↑Afatynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania aktywności białka oporności raka piersi (ang. <i>breast cancer resistance protein</i> , BCRP) i silnego hamowania glikoproteiny P przez rytonawir. Stopień zwiększenia wartości AUC i C _{max} zależy od czasu podania rytonawiru. Należy zachować ostrożność podczas podawania afatynibu w skojarzeniu z produktem leczniczym Paxlovid (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla afatynibu). Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu.
	↑Apalutamid	Apalutamid jest umiarkowanym do silnego induktorem CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na nirmatrelwir i rytonawir, i może spowodować utratę odpowiedzi wirusologicznej. Ponadto stężenia apalutamidu w surowicy mogą być zwiększone podczas jednoczesnego podawania z rytonawirem, prowadząc do potencjalnie ciężkich działań niepożądanych, w tym drgawek. Jednoczesne stosowanie produktu

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		leczniczego Paxlovid z apalutamidem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	↑Cerytynib	Stężenie cerytynibu w surowicy może być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Należy zachować ostrożność podczas podawania cerytynibu w skojarzeniu z produktem leczniczym Paxlovid. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla cerytynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem cerytynibu.
	↑Dazatynib, ↑Nilotinib, ↑Winblastyna, ↑Winkrystyna	Gdy leki te podawane są w skojarzeniu z rytonawirem, ich stężenia w surowicy mogą się zwiększyć, co może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych.
	↑Enkorafenib, ↑Iwozydenib	Stężenie enkorafenibu lub iwozydenibu w surowicy może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania z rytonawirem, co może zwiększać ryzyko toksyczności, w tym ryzyko ciężkich działań niepożądanych, takich jak wydłużenie odstępu QT. Należy unikać jednoczesnego podawania enkorafenibu lub iwozydenibu. Jeśli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i konieczne jest zastosowanie rytonawiru, pacjentów należy dokładnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa.
	Enzalutamid	Enzalutamid jest silnym induktorem CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na Paxlovid, potencjalnej utraty odpowiedzi wirusologicznej i możliwej oporności. Jednoczesne stosowanie enzalutamidu i produktu leczniczego Paxlovid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	↑Fostamatynib	Jednoczesne podawanie fostamatynibu z rytonawirem może zwiększać ekspozycję na metabolit fostamatynibu R406, powodując zależne od dawki działania niepożądane, takie jak hepatotoksyczność, neutropenia, nadciśnienie tętnicze lub biegunka. W przypadku wystąpienia takich działań należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi zmniejszenia dawki fostamatynibu zawartymi

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla fostamatynibu.
	↑Ibrutynib	Stężenia ibrutynibu w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir, co powoduje zwiększone ryzyko toksyczności, w tym ryzyko zespołu rozpadu guza. Należy unikać podawania ibrutynibu w skojarzeniu z rytonawirem. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i konieczne jest zastosowanie rytonawiru, dawkę ibrutynibu należy zmniejszyć do 140 mg i dokładnie monitorować pacjenta w celu wykrycia toksyczności.
	↑Neratynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A4 przez rytonawir. Jednoczesne stosowanie neratynibu z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane ze względu na ciężkie i (lub) zagrażające życiu reakcje, w tym hepatotoksyczność (patrz punkt 4.3).
	↑Wenetoklaks	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir, co powoduje zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu). U pacjentów, którzy ukończyli fazę stopniowego zwiększania dawki i przyjmują stałą dawkę dobową wenetoklaksu, dawkę wenetoklaksu należy zmniejszyć do 100 mg lub mniej (lub o co najmniej 75%, gdy została już zmodyfikowana z innych powodów), jeśli jest stosowany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A.
Leki przeciwzakrzepowe	↑Apiksaban	Skojarzone stosowanie inhibitorów glikoproteiny P i silnych inhibitorów CYP3A4 powoduje zwiększenie stężenia apiksabanu we krwi i zwiększa ryzyko krwawienia. Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania apiksabanu z produktem leczniczym Paxlovid zależą od dawki apiksabanu. U pacjentów przyjmujących apiksaban w dawce 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę należy ją zmniejszyć o 50%.

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		U pacjentów przyjmujących już apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę należy unikać jego jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Paxlovid.
	↑Dabigatran (94%, 133%)*	Oczekuje się, że jednoczesne podawanie produktu leczniczego Paxlovid zwiększy stężenie dabigatranu, co spowoduje zwiększone ryzyko krwawienia. Należy zmniejszyć dawkę dabigatranu lub unikać jednoczesnego stosowania.
	↑Rywaroksaban (153%, 53%)	Hamowanie CYP3A i glikoproteiny P prowadzi do zwiększenia stężenia w osoczu i działania farmakodynamicznego rywaroksabanu, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawień. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Paxlovid u pacjentów otrzymujących rywaroksaban.
	Warfaryna ↑↓S-Warfaryna (9%, 9%), ↓↔R-Warfaryna (33%)	Podczas jednoczesnego stosowania z rytonawirem indukcja CYP1A2 i CYP2C9 prowadzi do zmniejszenia stężenia R-warfaryny, natomiast stwierdzone działanie farmakokinetyczne na S-warfarynę jest niewielkie. Zmniejszone stężenie R-warfaryny może prowadzić do zmniejszenia działania przeciwzakrzepowego i dlatego zaleca się monitorowanie parametrów krzepliwości podczas jednoczesnego podawania warfaryny z rytonawirem.
Leki przeciwdrgawkowe	Karbamazepina*, Fenobarbital, Fenytoina, Prymidon	Karbamazepina zmniejsza AUC i C _{max} nirmatrelwiru odpowiednio o 55% i 43%. Fenobarbital, fenytoina i prymidon są silnymi induktorami CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na nirmatrelwir i rytonawir, i potencjalnej utraty odpowiedzi wirusologicznej. Jednoczesne stosowanie karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny i prymidonu z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	↑Klonazepam	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Paxlovid może być konieczne zmniejszenie dawki klonazepamu i zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.
	↓Dywalproeks, Lamotrygina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne indukuje reakcję utleniania przez CYP2C9 oraz sprzęgania z kwasem glukuronowym, w wyniku czego oczekuje

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		się, że zmniejszy stężenia leków przeciwdrgawkowych w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego, gdy leki te są podawane jednocześnie z rytonawirem.
Leki przeciwkortykosteroidowe	↑Ketokonazol (3,4-krotnie, 55%)	Rytonawir hamuje metabolizm ketokonazolu, w którym pośredniczy CYP3A. Ze względu na zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego oraz wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki ketokonazolu podczas jednoczesnego stosowania z rytonawirem.
Leki przeciwdepresyjne	↑Amitryptylina, Fluoksetyna, Imipramina, Nortryptylina, Paroksetyna, Sertralina	Rytonawir podawany w dużych dawkach, zgodnie z jego wcześniejszym zastosowaniem, jako lek przeciwretrowirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia imipraminy, amitryptyliny, nortryptyliny, fluoksetyny, paroksetyny lub sertraliny. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te są podawane jednocześnie z rytonawirem stosowanym w dawkach wywołujących działanie przeciwretrowirusowe.
Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej	↑Kolchicina	Oczekuje się, że stężenia kolchicyny mogą się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania z rytonawirem. U pacjentów leczonych kolchiciną i rytonawirem zgłaszano występowanie interakcji zagrażających życiu i powodujących zgon (hamowanie CYP3A4 i glikoproteiny P). Jednoczesne stosowanie kolchicyny z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Leki stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C	↑Glekaprewir z pibrentaswirem	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P, BCRP i OATP1B przez rytonawir. Jednoczesne stosowanie glekaprewiru z pibrentaswirem i produktem leczniczym Paxlovid nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko zwiększenia aktywności ALAT w związku ze zwiększoną ekspozycją na glekaprewir.

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
	↑ Sofosbuvir z welpataswirem i woksylaprewirem	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania OATP1B przez rytonawir. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania sofosbuviru z welpataswirem i woksylaprewirem oraz produktu leczniczego Paxlovid. Więcej informacji można znaleźć w ChPL dotyczącej sofosbuviru z welpataswirem i woksylaprewirem.
Leki przeciwhistaminowe	↑Feksofenadyna	Rytonawir, podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, może modyfikować wpływ feksofenadyny, następujący z udziałem glikoproteiny P, powodując zwiększenie stężenia feksofenadyny.
	↑Loratadyna	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenie loratadyny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy loratadyna jest podawana jednocześnie z rytonawirem.
	↑Terfenadyna	Zwiększenie stężenia terfenadyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych zaburzeń rytmu serca wywołanych przez ten lek i dlatego jednoczesne stosowanie z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV	↑Biktegrawir z ↔emtrycytabiną i ↑tenofowirem	Rytonawir może znacząco zwiększać stężenie biktegrawiru w osoczu przez hamowanie CYP3A. Oczekuje się, że rytonawir będzie zwiększał wchłanianie alafenamidu tenofowiru przez hamowanie glikoproteiny P i tym samym zwiększał ogólnoustrojowe stężenie tenofowiru.
	↑Efawirenz (21%)	Podczas jednoczesnego podawania efawirenz z rytonawirem obserwowano większą częstość występowania działań niepożądanych (np. zawroty głowy, nudności, parestezje) i nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych). Więcej informacji można znaleźć w ChPL dla efawirenz.
	↑Marawirok (161%, 28%)	Rytonawir zwiększa stężenie marawiroku w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A. Marawirok można podawać z rytonawirem w celu zwiększenia ekspozycji na marawirok.

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		Więcej informacji można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla marawiroku.
	↓Raltegrawir (16%, 1%)	Jednoczesne stosowanie rytonawiru i raltegrawiru powoduje niewielkie zmniejszenie stężenia raltegrawiru.
	↓Zydowudyna (25%, nie ustalono)	Rytonawir może indukować sprzężanie zydowudyny z kwasem glukuronowym, powodując niewielkie zmniejszenie stężenia zydowudyny. Zmiana dawki nie jest konieczna.
Leki przeciwwirusowe	↓Atowakwon	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne indukuje sprzężanie z kwasem glukuronowym, i dlatego oczekuje się, że będzie zmniejszać stężenie atowakwonu w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania atowakwonu z rytonawirem zaleca się uważne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego.
	↑Bedakilina	Nie przeprowadzono badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bedakiliny należy unikać jednoczesnego podawania. Jeśli korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bedakiliny z rytonawirem. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczanie aktywności aminotransferaz (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla bedakiliny).
	↑Klarytromycyna (77%, 31%), ↓14-OH klarytromycyna (metabolit 100%, 99%)	Ze względu na wysoki indeks terapeutyczny klarytromycyny nie ma konieczności zmniejszania dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie należy podawać klarytromycyny w dawkach większych niż 1 g na dobę w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny: u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 60 ml/min dawkę należy zmniejszyć o 50% (patrz punkt 4.2. informacje dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
	Delamanid	Nie przeprowadzono badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników badaniu interakcji delamanidu w dawce 100 mg dwa razy na dobę i lopinawiru z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę przez 14 dni, ekspozycja na metabolit delamanidu DM-6705 była zwiększona o 30%. Ze względu na ryzyko wydłużenia QTc związane z DM-6705, jeśli jednocześnie podawanie delamanidu i rytonawiru uważa się za konieczne, zaleca się bardzo częste monitorowanie EKG przez cały okres leczenia produktem leczniczym Paxlovid (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).
	↑Erytromycyna, ↑Itrakonazol*	Itrakonazol zwiększa AUC i C _{max} nirmatrelwiru odpowiednio o 39% i 19%. Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że będzie zwiększał stężenie itrakonazolu i erytromycyny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania erytromycyny lub itrakonazolu i rytonawiru.
	↑Kwas fusydowy (podawany ogólnoustrojowo)	Biorąc pod uwagę ryzyko znacznego zwiększenia ekspozycji na kwas fusydowy (podawany ogólnoustrojowo) i tym samym związanych z tym działań niepożądanych, nie należy jednocześnie stosować tych produktów leczniczych, chyba że jest możliwe uzyskanie konsultacji z grupą wielodyscyplinarną w celu bezpiecznego podania.
	↑Ryfabutyna (4-krotnie, 2,5-krotnie), ↑Metabolit 25- <i>O</i> -deacetyloryfabutyny (38-krotnie, 16-krotnie)	Ze względu na hamowanie aktywności izoenzymu CYP3A4 przez rytonawir, oczekuje się zwiększenia ekspozycji na ryfabutyne. Zaleca się konsultację z grupą wielodyscyplinarną, w celu bezpiecznego, jednoczesnego podania tych produktów leczniczych oraz konieczności zmniejszenia dawki ryfabutyny.
	Ryfampicyna, Ryfapentyna	Ryfampicyna i ryfapentyna są silnymi induktorami CYP3A4, dlatego mogą prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na nirmatrelwir i rytonawir, potencjalnej

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		utruty odpowiedzi wirusologicznej oraz możliwej oporności. Jednoczesne stosowanie ryfampicyny lub ryfapentyny z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	Sulfametoksazol z trimetoprimem	Nie ma konieczności zmiany dawki sulfametoksazolu podawanego z trimetoprimem w przypadku jednoczesnego leczenia rytonawirem.
	↓Worykonazol (39%, 24%)	Należy unikać jednoczesnego podawania worykonazolu i rytonawiru stosowanego jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia słuszność zastosowania worykonazolu.
Lek przeciwpasożytniczy	↓Albendazol	W wyniku działania rytonawiru może dojść do znacznego zmniejszenia stężenia albendazolu i jego czynnego metabolitu w osoczu, co wiąże się z ryzykiem zmniejszenia skuteczności albendazolu. W związku z tym zaleca się monitorowanie kliniczne odpowiedzi na leczenie oraz ewentualną modyfikację dawkowania albendazolu w trakcie leczenia produktem leczniczym Paxlovid i po jego zakończeniu.
Leki przeciwpsychotyczne	↑Klozapina	Biorąc pod uwagę ryzyko zwiększenia ekspozycji na klozapinę i związanych z tym działań niepożądanych, nie należy jednocześnie stosować tych produktów leczniczych, chyba że jest możliwe uzyskanie konsultacji z grupą wielodyscyplinarną w celu bezpiecznego podania.
	↑Haloperydol, ↑Rysperydon, ↑Tiorydazyna	Rytonawir hamuje prawdopodobnie CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia haloperydolu, rysperydonu i tiorydazyny. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te są stosowane jednocześnie z rytonawirem w dawkach o działaniu przeciwwirusowym.
	↑Lurazydon	Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężenia lurazydonu. Jednoczesne stosowanie z lurazydonem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	↑Pimozyd	Jednoczesne stosowanie z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		stężenia pimozydu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	↑Kwetiapina	Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężenia kwetiapiny. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Paxlovid z kwetiapiną jest przeciwwskazane, ponieważ może zwiększyć się działanie toksyczne kwetiapiny (patrz punkt 4.3).
Lek stosowany w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	↑Sylodosyna	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane ze względu na możliwość niedociśnienia ortostatycznego (patrz punkt 4.3).
Agonista receptorów β_2 -adrenergicznych (długo działający)	↑Salmeterol	Rytonawir hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się znacznego zwiększenia stężenia salmeterolu w osoczu, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, w tym wydłużenia odstępu QT, kołatania serca i tachykardii zatokowej związanych ze stosowaniem salmeterolu. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania tego leku z produktem leczniczym Paxlovid.
Antagoniści kanału wapniowego	↑Amlodypina, ↑Diltiazem, ↑Felodypina, ↑Nikardypina, ↑Nifedypina, ↑Werapamil	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwtretowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia antagonistów kanału wapniowego w osoczu. Zaleca się konsultację grupy wielodyscyplinarnej w celu ustalenia najlepszego sposobu postępowania w przypadku interakcji lekowych - poprzez zmniejszenie dawki lub nawet tymczasowe przerwanie stosowania antagonisty kanału wapniowego w przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym Paxlovid. Ponadto w przypadku jednoczesnego stosowania należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem skuteczności leczenia oraz wystąpienia działań niepożądanych. Więcej informacji można znaleźć w ChPL danego antagonisty kanału wapniowego.
	↑Lerkanidypina	Biorąc pod uwagę ryzyko znacznego zwiększenia ekspozycji na lerkanidypinę i związanych z tym działań niepożądanych, nie należy jednocześnie

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		stosować tych produktów leczniczych, chyba że jest możliwe uzyskanie konsultacji z grupą wielodyscyplinarną w celu bezpiecznego podania.
Leki stosowane w chorobach układu krążenia	↑Aliskiren	Należy unikać jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Paxlovid.
	↑Cilostazol	Zaleca się dostosowanie dawki cilostazolu. Więcej informacji można znaleźć w ChPL dotyczącej cilostazolu.
	Klopidogrel	Jednoczesne stosowanie z klopidogrelem może zmniejszać stężenie aktywnego metabolitu klopidogrelu. Należy unikać jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Paxlovid.
	↑Eplerenon	Jednoczesne podawanie z eplerenonem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.3).
	↑Iwabradyna	Jednoczesne podawanie z iwabradyną jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko bradykardii lub zaburzeń przewodzenia (patrz punkt 4.3).
	↑Tikagrelor	Biorąc pod uwagę ryzyko znacznego zwiększenia ekspozycji na tikagrelor i związanych z tym działań niepożądanych, nie należy jednocześnie stosować tych produktów leczniczych, chyba że jest możliwe uzyskanie konsultacji z grupą wielodyscyplinarną w celu bezpiecznego podania.
Modulatory mukowiscydowego przezłonowego regulatora przewodnictwa	↑Eleksakaftor z tezakaftorem i iwakaftorem, ↑Iwakaftor, ↑Tezakaftor z iwakaftorem	W przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Paxlovid należy zmniejszyć dawkę. Więcej informacji można znaleźć w ChPL poszczególnych produktów leczniczych.
	Lumakaftor z iwakaftorem	Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane ze względu na potencjalną utratę odpowiedzi wirusologicznej i możliwą oporność (patrz punkt 4.3).
Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4)	↑Saksagliptyna	Zaleca się dostosowanie dawki saksagliptyny do 2,5 mg raz na dobę.
Antagoniści endoteliny	↑Bozentan	Jednoczesne stosowanie bozentanu i rytonawiru powodowało zwiększenie w stanie stacjonarnym maksymalnego stężenia bozentanu (C _{max}) i AUC. Należy unikać jednoczesnego podawania z produktem leczniczym Paxlovid. Więcej informacji można znaleźć w ChPL bozentanu.
	↑Riocyguat	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Nie zaleca się jednoczesnego podawania riocytu z produktem leczniczym Paxlovid (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla riocytu).
Pochodne alkaloidów sporyszu	↑Dihydroergotamina, ↑Ergonowina, ↑Ergotamina, ↑Metyloergonowina	Jednoczesne stosowanie z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia pochodnych alkaloidów sporyszu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Lek pobudzający perystaltykę	↑Cyzapryd	Zwiększone stężenie cyzaprydu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych zaburzeń rytmu serca wywołanych przez ten lek i dlatego jednoczesne stosowanie z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Produkty ziołowe	Ziele dziurawca zwyczajnego	Jednoczesne stosowanie produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>) z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zmniejszenia stężeń nirmatrelwiru i rytonawiru w osoczu oraz zmniejszenie ich działania klinicznego (patrz punkt 4.3).
Inhibitory reduktazy HMG-CoA	↑Lowastatyna, Symwastatyna	Oczekuje się, że stężenia w osoczu inhibitorów reduktazy HMG-CoA, takich jak lowastatyna i symwastatyna, których metabolizm w znacznym stopniu zależy od CYP3A, istotnie zwiększą się podczas jednoczesnego podawania z rytonawirem w dużej dawce, zgodnie z jego wcześniejszym zastosowaniem jako leku przeciwretrowirusowego lub jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne. Ponieważ zwiększenie stężeń lowastatyny i symwastatyny może zwiększać skłonność do miopatii, w tym rhabdomyolizy, podawanie tych produktów leczniczych w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
	↑Atorwastatyna, Rozuwastatyna (31%, 112%)*	Metabolizm atorwastatyny w mniejszym stopniu zależy od CYP3A. Choć eliminacja rozuwastatyny nie zależy od CYP3A, zgłaszano przypadki zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę podczas jednoczesnego podawania z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji nie jest jasny, ale może być wynikiem hamowania nośnika. W przypadku jednoczesnego podawania z rytonawirem stosowanym jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy, należy podawać najmniejsze możliwe dawki atorwastatyny lub rozuwastatyny.
	↑Fluwastatyna, Prawastatyna	Choć ich metabolizm nie zależy od izoenzymu CYP3A, ekspozycja na prawastatynę i fluwastatynę może być zwiększona w wyniku hamowania transporterów. Podczas leczenia produktem leczniczym Paxlovid należy rozważyć tymczasowe odstawienie prawastatyny i fluwastatyny.
Hormonalne środki antykoncepcyjne	↓Etynyloestradiol (40%, 32%)	Ze względu na zmniejszenie stężenia etynyloestradiolu należy rozważyć zastosowanie mechanicznych (barierowych) metod antykoncepcji lub innych, niehormonalnych metod antykoncepcji podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Paxlovid oraz do jednego cyklu menstruacyjnego po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Paxlovid. Rytonawir prawdopodobnie zmieni profil krwawienia macicznego i zmniejszy skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estradiol.
Leki immunosupresyjne	↑Woklosporyna	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko ostrej i (lub) przewlekłej nefrotoksyczności (patrz punkt 4.3).
Leki immunosupresyjne	Inhibitory kalcyneuryny: ↑Cyklosporyna, ↑Takrolimus Inhibitory mTOR: ↑Ewerolimus, ↑Syrolimus	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia cyklosporyny, ewerolimusu, syrolimusu lub takrolimusu we krwi. Jednoczesne podawanie należy rozważyć wyłącznie przy ścisłym i regularnym monitorowaniu stężenia leku immunosupresyjnego w surowicy w celu zmniejszenia dawki leku

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		immunosupresyjnego, zgodnie z najnowszymi wytycznymi, oraz aby uniknąć nadmiernej ekspozycji i późniejszego nasilenia ciężkich działań niepożądanych leku immunosupresyjnego. Ważne jest, aby ściśle i regularne monitorowanie było prowadzone nie tylko podczas jednoczesnego podawania z produktem leczniczym Paxlovid, ale również po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Paxlovid. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi interakcji lekowych, wymagana jest konsultacja z grupą wielodyscyplinarną, aby poradzić sobie ze złożonością jednoczesnego podawania tych leków (patrz punkt 4.4).
Inhibitory kinazy janusowej (JAK)	↑Tofacytynib	Zaleca się dostosowanie dawki tofacytynibu. Więcej informacji można znaleźć w ChPL tofacytynibu.
	↑Upadacytynib	Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania upadacytynibu i produktu leczniczego Paxlovid zależą od wskazania do stosowania upadacytynibu. Więcej informacji można znaleźć w ChPL upadacytynibu.
Leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi	↑Lomitapid	Inhibitory izoenzymu CYP3A4 zwiększają ekspozycję na lomitapid, a silne inhibitory zwiększają ekspozycję około 27-krotnie. Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężenia lomitapidu. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Paxlovid z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla lomitapidu) (patrz punkt 4.3).
Produkty lecznicze stosowane w leczeniu migreny	↑Eletryptan	Podanie eletryptanu w ciągu co najmniej 72 godzin od podania produktu leczniczego Paxlovid jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko ciężkich działań niepożądanych, w tym zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych (patrz punkt 4.3).
	↑Rimegepant	Należy unikać jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Paxlovid.

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego	↑Finerenon	Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane ze względu na możliwość ciężkich działań niepożądanych, w tym hiperkaliemii, niedociśnienia tętniczego i hiponatremii (patrz punkt 4.3).
Antagoniści receptorów muskarynowych	↑Daryfenacyna	Biorąc pod uwagę ryzyko znacznego zwiększenia ekspozycji na daryfenacynę i związanych z tym działań niepożądanych, nie należy jednocześnie stosować tych produktów leczniczych, chyba że jest możliwe uzyskanie konsultacji z grupą wielodyscyplinarną w celu bezpiecznego podania.
	↑Solifenacyna	Biorąc pod uwagę ryzyko znacznego zwiększenia ekspozycji na solifenacynę i związanych z tym działań niepożądanych, nie należy jednocześnie stosować tych produktów leczniczych, chyba że jest możliwe uzyskanie konsultacji z grupą wielodyscyplinarną w celu bezpiecznego podania.
Leki przeciwpsychotyczne	↑Arypiprazol, ↑Brekspiprazol	Zaleca się dostosowanie dawki aripiprazolu i brekspiprazolu. Więcej informacji można znaleźć w ChPL aripiprazolu lub brekspiprazolu.
	↑Kariprazyna	Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane ze względu na zwiększoną ekspozycję na kariprazynę i jej aktywne metabolity w osoczu (patrz punkt 4.3).
Antagoniści receptorów opioidowych	↑Naloksegol	Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawienia leków opioidowych (patrz punkt 4.3).
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)	↑Awanafile (13-krotnie, 2,4-krotnie), ↑Syldenafila (11-krotnie, 4-krotnie), ↑Tadalafila (124%, ↔), ↑Wardenafila (49-krotnie, 13-krotnie)	Jednoczesne stosowanie awanafile, syldenafila, tadalafila i wardenafila z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Leki uspokajające, leki nasenne	↑Alprazolam (2,5-krotnie, ↔)	Po rozpoczęciu stosowania rytonawiru metabolizm alprazolamu jest zahamowany. Należy zachować ostrożność podczas pierwszych kilku dni podawania alprazolamu w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym w dużej dawce, zgodnie z jego wcześniejszym zastosowaniem jako leku

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C _{max})	Uzasadnienie kliniczne
		przeciwwirusowego lub środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, zanim nastąpi indukcja metabolizmu alprazolamu.
	↑Buspiron	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenie buspironu w osoczu. Podczas jednoczesnego podawania buspironu z rytonawirem zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych.
	↑Klorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam,	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń klorazepatu, diazepamu, estazolamu i flurazepamu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	↑Midazolam podawany doustnie (1330%, 268%)* i midazolam podawany pozajelitowo	Midazolam jest w znacznym stopniu metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. Podawanie w skojarzeniu z produktem leczniczym Paxlovid może spowodować znaczne zwiększenie stężenia midazolamu. Oczekuje się, że stężenia midazolamu w osoczu będą znacznie wyższe, gdy midazolam jest podawany doustnie. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Paxlovid i midazolamu podawanego doustnie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), a podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Paxlovid i midazolamu podawanego pozajelitowo należy zachować ostrożność. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania midazolamu podawanego pozajelitowo z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwość 3- do 4-krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu. Jeśli produkt leczniczy Paxlovid stosuje się w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach umożliwiających dokładne monitorowanie stanu klinicznego i wdrożenie odpowiedniego postępowania medycznego w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji.

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C _{max})	Uzasadnienie kliniczne
		Dostosowywanie dawki midazolamu należy rozważać zwłaszcza w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.
	↑Triazolam (> 20-krotnie, 87%)	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia triazolamu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Lek nasenny	↑Zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem i rytonawir można podawać w skojarzeniu, dokładnie kontrolując, czy działanie uspokajające nie jest nadmiernie nasilone.
Leki stosowane w leczeniu uzależnienia od nikotyny	↓Bupropion (22%, 21%)	Bupropion jest metabolizowany głównie z udziałem izoenzymu CYP2B6. Oczekuje się zmniejszenia stężenia bupropionu podczas jednoczesnego stosowania bupropionu i wielokrotnych dawek rytonawiru. Uważa się, że taki skutek wynika z indukcji metabolizmu bupropionu. Ponieważ jednak wykazano również, że rytonawir hamuje CYP2B6 w warunkach <i>in vitro</i> , nie należy stosować większej dawki bupropionu niż zalecana. W przeciwieństwie do długotrwałego podawania rytonawiru, po krótkim okresie podawania małych dawek rytonawiru (200 mg dwa razy na dobę przez 2 dni), nie wystąpiły istotne interakcje z bupropionem, co wskazuje, że zmniejszanie się stężeń bupropionu może wystąpić kilka dni po rozpoczęciu jednoczesnego podawania rytonawiru.
Steroidy	Budezonid, Wziewny, do wstrzykiwań lub donosowy flutykazonu propionian, Triamcynolon	U pacjentów, którzy otrzymywali rytonawir i wziewnie lub donosowo flutykazonu propionian zgłaszano przypadki występowania ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i zahamowanie czynności kory nadnerczy (stwierdzono zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu o 86%). Podobne działanie może również wystąpić w przypadku stosowania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP3A, np. budezonidu i triamcynolonu. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru w dużej dawce, zgodnie z jego wcześniejszym zastosowaniem jako leku przeciwretrowirusowego lub jako środka

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		nasilającego właściwości farmakokinetyczne, i tych glikokortykosteroidów, chyba że potencjalne korzyści z leczenia przewyższają ryzyko ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów. Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu, uważnie monitorując jego działanie miejscowe i ogólnoustrojowe lub przejść na stosowanie glikokortykosteroidu, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto w przypadku odstawiania glikokortykosteroidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy czas.
	↑Deksametazon	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia deksametazonu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy deksametazon podawany jest jednocześnie z rytonawirem.
	↑Prednizolon (28%, 9%)	Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy prednizolon podawany jest jednocześnie z rytonawirem. AUC metabolitu prednizolonu zwiększyło się odpowiednio o 37% i 28% po 4 i 14 dniach podawania rytonawiru.
Terapia zastępcza hormonami tarczycy	Lewotyroksyna	Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wskazujące na możliwe interakcje między produktami zawierającymi rytonawir a lewotyroksyną. U pacjentów leczonych lewotyroksyną należy monitorować stężenie tyreotropiny (TSH) co najmniej przez pierwszy miesiąc po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia rytonawirem.
Antagonista receptorów wazopresyny	↑Tolwaptan	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko odwodnienia, hipowolemii i hiperkaliemii (patrz punkt 4.3).

Skróty: AlAT = aminotransferaza alaninowa; AUC = pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu

* Wyniki badań interakcji lekowych przeprowadzonych z produktem leczniczym Paxlovid (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Paxlovid u kobiet w okresie ciąży i w związku z tym nie można określić, czy stosowanie tego produktu leczniczego wiąże się ze szkodliwym wpływem na rozwój płodu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia tym produktem leczniczym i w celu zachowania ostrożności przez 7 dni po zakończeniu leczenia.

Stosowanie rytonawiru może zmniejszać skuteczność złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Pacjentkom stosującym złożone hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić stosowanie innej skutecznej metody antykoncepcji lub dodatkowej mechanicznej metody antykoncepcji podczas leczenia tym produktem leczniczym oraz do jednego cyklu miesięczkowego po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Paxlovid u kobiet w okresie ciąży.

Wyniki badań na zwierzętach, oceniających wpływ stosowania nirmatrelwiru, wykazały toksyczność rozwojową u królików (zmniejszoną masę ciała płodu), ale nie u szczurów (patrz punkt 5.3).

U dużej liczby kobiet narażonych na działanie rytonawiru w okresie ciąży nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu do częstości stwierdzonych w populacyjnych systemach nadzorujących występowanie wrodzonych wad rozwojowych.

Badania dotyczące rytonawiru prowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Paxlovid nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia tym produktem leczniczym.

Karmienie piersią

Nirmatrelwir i rytonawir przenikają do mleka ludzkiego (patrz punkt 5.2).

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu nirmatrelwiru i rytonawiru na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią lub na laktację. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem leczniczym Paxlovid i w celu zachowania ostrożności przez 48 godzin po zakończeniu leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir i rytonawir) lub rytonawiru w monoterapii na płodność u ludzi. Zarówno nirmatrelwir, jak i rytonawir badane oddzielnie, nie wpływały na płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oczekuje się, że Paxlovid nie będzie miał wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir 300 mg + rytonawir 100 mg) były: zaburzenia smaku (4,6%), biegunka (3,0%), ból głowy (1,2%) i wymioty (1,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa tego produktu oparty jest na działaniach niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych oraz raportowanych w zgłoszeniach spontanicznych.

Działania niepożądane wymieniono w tabeli 4 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określone są w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Paxlovid

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
	Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zaburzenia smaku, ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, wymioty, nudności
	Niezbyt często	Ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka*
	Rzadko	Toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, świąd*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Złe samopoczucie

* Te działania niepożądane są również objawami reakcji nadwrażliwości.

Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

Na podstawie ograniczonych danych, pochodzących z otwartego badania fazy I, profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Paxlovid u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów wymagających hemodializy, był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach klinicznych.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Paxlovid u dzieci i młodzieży oceniono w badaniu klinicznym fazy II/III, prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie (patrz punkt 5.1).

W analizie badania, w ocenie bezpieczeństwa stosowania, uwzględniono 75 uczestników w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat, o masie ciała co najmniej 20 kg. Profil działań niepożądanych zaobserwowany w tym badaniu jest podobny do profilu działań niepożądanych w populacji dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Postępowanie w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Paxlovid powinno polegać na ogólnym leczeniu podtrzymującym, w tym monitorowaniu czynności życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania tego produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; inhibitory proteazy, kod ATC: J05AE30

Mechanizm działania

Nirmatrelwir jest peptydomimetycznym inhibitorem głównej proteazy (Mpro) wirusa SARS-CoV-2, określanej również jako proteaza 3CLpro (ang. *3C-like protease*) lub proteaza nsp5. Hamowanie proteazy Mpro wirusa SARS-CoV-2 uniemożliwia przetwarzanie prekursorów poliproteinowych, co zapobiega replikacji wirusa.

Mechanizm działania rytonawiru polega na hamowaniu metabolizmu nirmatrelwiru, w którym pośredniczy CYP3A, zapewniając w ten sposób zwiększone stężenie nirmatrelwiru w osoczu.

Aktywność przeciwwirusowa

Nirmatrelwir wykazywał aktywność przeciwwirusową wobec zakażenia wirusem SARS-CoV-2 zróżnicowanych prawidłowych ludzkich komórek nabłonka oskrzelowego, pierwotnych ludzkich linii komórkowych nabłonka pęcherzyków płucnych (wartość EC_{50} wynosząca 61,8 nM, a wartość EC_{90} wynosząca 181 nM) po 3 dniach od ekspozycji na lek.

Aktywność przeciwwirusową nirmatrelwiru wobec podwariantów Omicron 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 oraz JN.1 oceniano w komórkach Vero E6-TMPRSS2 w obecności inhibitora P-gp. Mediana wartości EC_{50} nirmatrelwiru względem podwariantów Omicron wyniosła 88 nM (zakres: 39 – 146 nM), odzwierciedlając $\leq 1,8$ -krotne zmiany wartości EC_{50} w porównaniu z izolatem USA-WA1/2020.

Ponadto aktywność przeciwwirusową nirmatrelwiru względem wariantów Alpha, Beta, Gamma, Delta, Lambda, Mu i Omicron BA.1 wirusa SARS-CoV-2 oceniono w komórkach Vero E6 P-gp *knockout*. Mediana wartości EC_{50} nirmatrelwiru wyniosła 25 nM (zakres: 16 – 141 nM). Wariant Beta był najmniej wrażliwym testowanym wariantem - wykazywał 3,7-krotne zmiany wartości EC_{50} w porównaniu z izolatem USA-WA1/2020. W przypadku pozostałych wariantów zmiany wartości EC_{50} wynosiły $\leq 1,1$ -krotności w porównaniu z izolatem USA-WA1/2020.

Oporność na leki przeciwwirusowe w hodowlach komórkowych i oznaczeniach biochemicznych
Pozostałości proteazy M^{pro} wirusa SARS-CoV-2 potencjalnie związane z opornością na nirmatrelwir zostały zidentyfikowane przy użyciu różnych metod, w tym selekcji oporności wirusa SARS-CoV-2, badania rekombinowanych wirusów SARS-CoV-2 z substytucjami proteazy M^{pro} oraz oznaczeń

biochemicznych z zastosowaniem rekombinowanej proteazy M^{pro} wirusa SARS-CoV-2, zawierającej substytucje aminokwasów. W tabeli 5 przedstawiono substytucje proteazy M^{pro} oraz kombinacje substytucji proteazy M^{pro}, które zaobserwowano w wirusie SARS-CoV-2 z opornością na nirmatrelwir, wytworzoną w hodowli komórkowej. Poszczególne substytucje proteazy M^{pro} zamieszczono w tabeli niezależnie od tego, czy występowały pojedynczo, czy w połączeniu z innymi substytucjami proteazy M^{pro}. Należy zauważyć, że substytucje M^{pro} S301P i T304I nakładają się na pozycje P6 i P3 miejsca cięcia NSP5/NSP6 znajdującego się na końcu C proteazy M^{pro}. Substytucje w innych miejscach cięcia proteazy M^{pro} nie były związane z opornością na nirmatrelwir w hodowli komórkowej. Znaczenie kliniczne tych substytucji jest nieznane.

Tabela 5: Substytucje aminokwasów proteazy M^{pro} wirusa SARS-CoV-2 wywołane przez nirmatrelwir w hodowli komórkowej (przy > 5-krotnej zmianie wartości EC₅₀)

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)
--

Większość zidentyfikowanych pojedynczych oraz niektórych podwójnych substytucji aminokwasów proteazy M^{pro}, które zmniejszały wrażliwość wirusa SARS-CoV-2 na nirmatrelwir, powodowała < 5-krotne przesunięcie wartości EC₅₀ w porównaniu z wirusem SARS-CoV-2 typu dzikiego. Uogólniając, potrójne i niektóre podwójne substytucje aminokwasów proteazy M^{pro} prowadziły do > 5-krotnych zmian wartości EC₅₀ w stosunku do wirusa SARS-CoV-2 typu dzikiego. Znaczenie kliniczne tych substytucji wymaga dalszego poznania.

Efekt z odbicia (nawrót wirerii)

Zarówno w podgrupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Paxlovid, jak i w podgrupie z placebo w badaniu EPIC-HR, w 10. i (lub) 14. dniu obserwowano efekt z odbicia po zakończeniu leczenia, który objawiał się nawrotem wirusowego RNA w błonie śluzowej nosa, niezależnie od objawów COVID-19. Nawrót wirerii w badaniu EPIC-HR występował zarówno u uczestników badania leczonych produktem leczniczym Paxlovid, jak i u uczestników nieleczonych (otrzymujących placebo), jednakże z większą liczbą częstotliwością występowania przypadki te obserwowano w grupie otrzymującej produkt leczniczy Paxlovid (6,3% w porównaniu z 4,2%). Nawrót wirerii i objawów choroby COVID-19 nie był powiązany z progresją do ciężkiego przebiegu choroby, w tym hospitalizacją, zgonem lub wytworzeniem się oporności.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu leczniczego Paxlovid określono na podstawie danych pochodzących z analizy okresowej i uzupełniającej analizy końcowej przeprowadzonej podczas randomizowanego badania fazy II/III EPIC-HR, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem niehospitalizowanych osób dorosłych z potwierdzonym laboratoryjnie objawowym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Osoby kwalifikujące się do udziału w tym badaniu były w wieku 18 lat i powyżej, i występował u nich co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka progresji do ciężkiej postaci choroby: cukrzyca, nadwaga (BMI > 25 kg/m²), przewlekła choroba płuc (w tym astma), przewlekła choroba nerek, palenie tytoniu, choroba immunosupresyjna lub leczenie immunosupresyjne, choroba układu krążenia, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, zaburzenia neurorozwojowe, czynny nowotwór, zależność od medycznych rozwiązań technologicznych albo, niezależnie od chorób współistniejących w wywiadzie, wiek 60 lat i powyżej. Do badania włączono uczestników, u których od momentu wystąpienia objawów COVID-19 upłynęło ≤ 5 dni. Z badania wykluczono osoby, które wcześniej przebyły COVID-19 oraz osoby zaszczepione.

Uczestników randomizowano (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej produkt leczniczy Paxlovid (nirmatrelwir w dawce 300 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg) albo do grupy otrzymującej placebo w postaci doustnej, podawane co 12 godzin przez 5 dni. Pierwszorzędownym

punktem końcowym w ocenie skuteczności był odsetek uczestników, którzy wymagali hospitalizacji w związku z COVID-19 lub u których wystąpił zgon z dowolnej przyczyny do 28. dnia włącznie. Analizę przeprowadzono w populacji poddanej zmodyfikowanej analizie zgodnej z intencją leczenia (ang. *modified intent-to-treat*, mITT) [u wszystkich uczestników leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 3 dni od wystąpienia objawów i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne przeciwciała monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*, mAb) stosowane w leczeniu COVID-19], populacji poddanej zmodyfikowanej analizie zgodnej z intencją leczenia (mITT1) (u wszystkich uczestników leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne mAb stosowane w leczeniu COVID-19) oraz w populacji poddanej zmodyfikowanej analizie zgodnej z intencją leczenia (mITT2) (u wszystkich uczestników leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów).

Łącznie 2113 uczestników zrandomizowano do grupy leczonej produktem leczniczym Paxlovid lub do grupy przyjmującej placebo. Na początku badania średni wiek wynosił 45 lat; przy czym 12% uczestników było w wieku 65 lat i starszych (3% było w wieku 75 lat i starszych); 51% stanowili mężczyźni, 71% było rasy białej, 4% stanowili uczestnicy rasy czarnej lub Afroamerykanie, 15% stanowili Azjaci, a 41% Latynosi; u 67% uczestników upłynęło ≤ 3 dni od wystąpienia objawów przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; u 80% uczestników BMI wynosił ≥ 25 kg/m² (u 36% wskaźnik BMI wynosił ≥ 30 kg/m²); u 11% uczestników występowała cukrzyca; mniej niż 1% badanej populacji miało niedobory odporności; u 49% uczestników uzyskano wynik ujemny w teście serologicznym na początku badania a u 49% uzyskano wynik dodatni w teście serologicznym. Średnie (SD) wyjściowe miano wirusa wynosiło 4,71 log₁₀ kopii/ml (2,89); u 27% uczestników wyjściowe miano wirusa wynosiło $> 10^7$ (kopii/ml); 6,0% uczestników w okresie randomizacji zostało poddanych lub spodziewano się, że zostanie poddanych leczeniu terapeutycznym mAb, stosowanym w leczeniu COVID-19. Uczestników tych wykluczono z analiz mITT i mITT1. Dominującym wariantem SARS-CoV-2 w obu ramionach leczenia była Delta (99%), głównie kład 21J.

Wyjściowa charakterystyka demograficzna i charakterystyka choroby były zrównoważone między grupą leczoną produktem leczniczym Paxlovid a grupą otrzymującą placebo.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie skuteczności określono na podstawie zaplanowanej analizy okresowej obejmującej 754 uczestników w populacji poddanej analizie mITT. Szacowane zmniejszenie ryzyka wyniosło -6,5% przy nieskorygowanym 95% CI (-9,3%; -3,7%) i 95% CI (-10,92%; -2,09%) przy dostosowaniu do wielokrotności. Wartość *p* w teście dwustronnym wyniosła $< 0,0001$ przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 0,002.

W tabeli 6 przedstawiono wyniki dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego w populacji poddanej analizie mITT1 dla pełnego zestawu danych po zakończeniu badania.

Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności u niehospitalizowanych osób dorosłych z rozpoznaniem COVID-19, u których leczenie produktem leczniczym Paxlovid rozpoczęto w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów i którzy na początku badania nie przyjmowali mAb stosowanego w leczeniu COVID-19 (populacja poddawana analizie mITT1^b)

	Paxlovid (N = 977)	Placebo (N = 989)
Pacjenci, którzy wymagali hospitalizacji lub u których wystąpił zgon z dowolnej przyczyny do 28. dnia włącznie w związku z występowaniem COVID-19		
n (%)	9 (0,9%)	64 (6,5%)
Zmniejszenie w stosunku do placebo ^a (95% CI), %	-5,64 (-7,31; -3,97)	
Wartość <i>p</i>	$< 0,0001$	
Śmiertelność z dowolnej przyczyny do 28. dnia włącznie, %	0	12 (1,2%)

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); COVID-19 = choroba wywołana przez koronawirusa 2019; mAb = przeciwciało monoklonalne; mITT1 = populacja poddawana zmodyfikowanej analizie zgodnej z intencją leczenia 1 (wszyscy uczestnicy losowo przydzieleni do leczenia, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku i odbyli co najmniej 1 wizytę od rozpoczęcia badania do dnia 28. i którzy na początku badania nie otrzymali ani nie oczekiwano, że mają otrzymać, terapeutyczne mAb stosowane w leczeniu COVID-19 oraz, u których leczenie rozpoczęło w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów COVID-19)

- Szacowany łączny odsetek uczestników, którzy wymagali hospitalizacji lub u których wystąpił zgon do 28. dnia włącznie, obliczono dla każdej grupy leczonej w ramach badania z zastosowaniem metody Kaplana-Meiera, przy czym uczestnicy, którzy nie wymagali hospitalizacji i u których nie wystąpił zgon do 28. dnia włącznie, byli oceniani w momencie zakończenia badania.
- Dane dotyczące populacji objętej analizą zostały zaktualizowane po usunięciu danych dla 133 uczestników w wyniku analizy post-hoc ze względów jakościowych zgodnie z Dobrą Praktyką Klinikzną (ang. *Good Clinical Practice*, GCP).

Szacowane zmniejszenie ryzyka wyniosło -6,1% przy 95% CI (-8,2%; -4,1%) u uczestników, którzy otrzymali lek w ciągu 3 dni od wystąpienia objawów i -4,6% przy 95% CI (-7,4%; -1,8%) w podgrupie uczestników poddanej analizie mITT1, którzy otrzymali lek > 3 dni od wystąpienia objawów.

Wyniki uzyskane w populacjach poddanych końcowym analizom mITT oraz mITT2 pokrywały się. W populacji poddanej analizie mITT uwzględniono łącznie 1318 uczestników. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wyniosła 5/671 (0,75%) w grupie leczonej produktem leczniczym Paxlovid i 44/647 (6,80%) w grupie otrzymującej placebo.

Tabela 7: Progresja COVID-19 (hospitalizacja lub zgon) do 28. dnia u pacjentów z objawami choroby i zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci choroby; populacja objęta analizą mITT1

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Liczba pacjentów	N = 977	N = 989
Ujemny wynik badania serologicznego	n = 475	n = 497
Pacjenci wymagający hospitalizacji lub u których doszło do zgonu ^a (%)	8 (1,7%)	56 (11,3%)
Szacunkowy odsetek w okresie 28 dni [95% CI], %	1,72 (0,86; 3,40)	11,50 (8,97; 14,68)
Szacunkowe zmniejszenie względem placebo [95% CI]	-9,79 (-12,86; -6,72)	
Dodatni wynik badania serologicznego	n = 490	n = 479
Pacjenci wymagający hospitalizacji lub u których doszło do zgonu ^a (%)	1 (0,2%)	8 (1,7%)
Szacunkowy odsetek w okresie 28 dni [95% CI], %	0,20 (0,03; 1,44)	1,68 (0,84; 3,33)
Szacunkowe zmniejszenie względem placebo [95% CI]	-1,5 (-2,70; -0,25)	

Skróty: CI – przedział ufności; COVID-19 = choroba wywołana przez koronawirusa 2019, mITT1 – populacja poddawana zmodyfikowanej analizie zgodnej z intencją leczenia 1 (wszyscy uczestnicy losowo przydzieleni do udziału w badaniu, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku i którzy na wizycie początkowej nie otrzymali ani nie oczekiwano, że mają otrzymać terapeutyczne przeciwciało monoklonalne stosowane w leczeniu COVID-19 oraz, u których leczenie rozpoczęło w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów COVID-19).

Dodatni wynik badania serologicznego zdefiniowano jako dodatni wynik immunologicznego testu serologicznego swoistego dla przeciwciał gospodarza przeciwko białku S lub białku N wirusa.

Różnicę między odsetkami w 2 grupach terapeutycznych oraz jej 95% przedział ufności przedstawiono na podstawie przybliżenia normalnego rozkładu danych.

- Hospitalizacja związana z COVID-19 lub zgon z dowolnej przyczyny.

Wyniki dotyczące skuteczności w mITT1 były zgodne we wszystkich podgrupach uczestników, w tym niezależnie od wieku (≥ 65 lat) i BMI (BMI > 25 i BMI > 30) oraz cukrzycy.

Analiza podgrup post hoc obejmująca uczestników z ciężkim niedoborem odporności

Przeprowadzono analizę podgrup *post hoc* obejmującą uczestników z ciężkim niedoborem odporności (np. z czynnymi nowotworami układu krwiotwórczego, po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, po leczeniu komórkami CAR-T lub leczeniu prowadzącym do deplecji limfocytów B), opartą na wynikach badania EPIC-IC (C4671034), w którym wzięli udział pacjenci z niedoborem odporności. U uczestników z ciężkim niedoborem odporności mediana czasu do uzyskania stężenia RNA SARS-CoV-2 poniżej dolnej granicy oznaczalności w wymazie z nosogardzieli była liczbowo większa w grupie leczonej przez 5 dni (28 dni), w porównaniu z grupami leczonymi przez 10 dni (13 dni) i 15 dni (15 dni). Odsetek uczestników, u których od dnia 15. do dnia 44. występował zarówno dodatni wynik szybkiego testu antygenowego na obecność SARS-CoV-2, jak i jakiegokolwiek objaw COVID-19 z listy objawów monitorowanych, który został zgłoszony przez pacjenta, wynosił 33,3% (6 z 18 uczestników), 6,3% (1 z 16 uczestników) oraz 0% (0 z 16 uczestników) w grupach leczonych nirmatrelwirem w skojarzeniu z rytonawirem przez, odpowiednio, 5, 10 i 15 dni. Częstość występowania efektu z odbicia w postaci nawrotu obecności wirusowego RNA, obserwowanego u uczestników z ciężkim niedoborem odporności, wynosiła 25% (5 z 20 uczestników), 0% (0 z 17 uczestników) oraz 5% (1 z 20 uczestników) w grupach leczonych produktem leczniczym Paxlovid przez, odpowiednio, 5, 10 i 15 dni.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Paxlovid oceniano w badaniu fazy II/III, prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie (EPIC-PEDS, C4671026) w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji, farmakokinetyki oraz skuteczności u niehospitalizowanych, objawowych pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z potwierdzonym zakażeniem COVID-19, u których istniało ryzyko progresji do ciężkiego przebiegu choroby. Dostępne dane pochodzą od 75 uczestników w wieku od 6 do poniżej 18 lat o masie ciała co najmniej 20 kg, którzy otrzymywali produkt leczniczy Paxlovid (nirmatrelwir w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 150 mg + 100 mg lub 300 mg + 100 mg) doustnie co 12 godzin przez 5 dni. Najczęściej zgłaszanymi czynnikami ryzyka progresji do ciężkiego przebiegu choroby na początku badania były: otyłość (49%) i przewlekła choroba płuc (40%).

Skuteczność u dzieci i młodzieży opiera się na dopasowaniu poziomu ekspozycji do poziomu ekspozycji obserwowanego u dorosłych pacjentów z COVID-19.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Paxlovid w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę nirmatrelwiru w skojarzeniu z rytonawirem oceniano w badaniach z udziałem zdrowych uczestników oraz uczestników z łagodnym do umiarkowanego przebiegiem COVID-19.

Rytonawir jest podawany z nirmatrelwirem jako lek nasilający właściwości farmakokinetyczne, co skutkuje wyższymi stężeniami ogólnoustrojowymi i dłuższym okresem półtrwania nirmatrelwiru.

Po podaniu wielokrotnym nirmatrelwiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach wynoszących 75 mg + 100 mg, 250 mg + 100 mg oraz 500 mg + 100 mg dwa razy na dobę zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej w stanie stacjonarnym wydaje się być mniejsze niż proporcjonalne do dawki. Po podawaniu wielokrotnym przez okres 10 dni stan stacjonarny uzyskano w 2. dniu, przy czym zaobserwowano około 2-krotną kumulację. Ekspozycje ogólnoustrojowe w 5. dniu były podobne do ekspozycji uzyskanych w 10. dniu we wszystkich zakresach dawek.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym nirmatrelwiru w skojarzeniu z rytonawirem w pojedynczej dawce 300 mg + 100 mg, średnia geometryczna C_{max} oraz AUC_{inf} nirmatrelwiru w stanie stacjonarnym

wynosiły odpowiednio 2,21 µg/ml i 23,01 µg • h/ml. Mediana czasu do C_{max} (T_{max}) wynosiła 3,00 godziny. Średni (arytmetyczny) okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił 6,1 godziny.

Po podaniu doustnym nirmatrelwiru w skojarzeniu z rytonawirem w pojedynczej dawce 300 mg + 100 mg, wartości średniej geometrycznej C_{max} i AUC_{inf} rytonawiru wynosiły odpowiednio 0,36 µg/ml i 3,60 µg • h/ml. Mediana czasu do C_{max} (T_{max}) wynosiła 3,98 godziny. Średni (arytmetyczny) okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił 6,1 godziny.

Wpływ pokarmu na wchłanianie po podaniu doustnym

Podawanie z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu zwiększało ekspozycję na nirmatrelwir (zwiększenie średniej wartości C_{max} o około 61% i zwiększenie średniej wartości AUC_{last} o 20%) w stosunku do podawania na czczo nirmatrelwiru 300 mg (2×150 mg) i rytonawiru 100 mg, w postaci tabletek.

Dystrybucja

Nirmatrelwir wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 69%.

Rytonawir wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 98–99%.

Metabolizm

Wyniki badań *in vitro*, w których oceniano nirmatrelwir bez jednoczesnego stosowania rytonawiru sugerują, że nirmatrelwir jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP) 3A4. Jednak podawanie nirmatrelwiru z rytonawirem hamuje metabolizm nirmatrelwiru. Nirmatrelwir w postaci niezmienionej był jedyną obserwowaną cząsteczką związaną z produktem leczniczym w osoczu. Nieznaczna ilość metabolitów powstających w wyniku utleniania obserwowano w kale i w moczu.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazano, że CYP3A jest główną izoformą biorącą udział w metabolizmie rytonawiru, chociaż w tworzeniu metabolitu M-2, powstającego w wyniku utleniania, bierze również udział izoenzym CYP2D6.

Eliminacja

Główną drogą eliminacji nirmatrelwiru, gdy był podawany z rytonawirem, było wydalenie produktu leczniczego w postaci niezmienionej przez nerki. Około 49,6% i 35,3% podanej dawki nirmatrelwiru wynoszącej 300 mg wykryto odpowiednio w moczu i w kale. Nirmatrelwir był dominującą cząsteczką związaną z lekiem w wydalinach, z niewielkimi ilościami metabolitów powstających w reakcjach hydrolizy. Nirmatrelwir w postaci niezmienionej był jedyną możliwą do oznaczenia ilościowego cząsteczką związaną z lekiem w osoczu.

Badania z użyciem znakowanego radioizotopem rytonawiru u ludzi wykazały, że rytonawir jest eliminowany głównie przez wątrobę i drogi żółciowe; około 86% radioaktywności wykryto w kale, z czego część prawdopodobnie pochodzi z niewchłoniętego rytonawiru.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę nirmatrelwiru po podaniu nirmatrelwiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 150 mg + 100 mg lub 300 mg + 100 mg dwa razy na dobę oceniano u 68 dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych o masie ciała co najmniej 20 kg (patrz punkt 5.1).

Analizy farmakokinetyki populacyjnej i symulacja oparta na modelach wykazały, że farmakokinetyka nirmatrelwiru w skojarzeniu z rytonawirem u uczestników z grupy dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych o masie ciała co najmniej 20 kg była podobna do farmakokinetyki obserwowanej u uczestników dorosłych po uwzględnieniu różnic w masie ciała (tabela 8), przy czym wartości C_{max} ,

AUC_{τ} i $C_{\min}$ były odpowiednio 1,2-, 1,4- i 1,7-krotnie większe. Zalecane schematy dawkowania u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych o masie ciała co najmniej 20 kg, nie prowadzą do klinicznie istotnych różnic w ekspozycji ogólnoustrojowej w porównaniu z dorosłymi pacjentami otrzymującymi nirmatrelwir w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 300 mg + 100 mg dwa razy na dobę przez 5 dni (patrz punkt 4.2).

Tabela 8: Parametry farmakokinetyczne nirmatrelwiru w 5. dniu leczenia oszacowano przy użyciu modelowania farmakokinetyki populacyjnej po zastosowaniu zalecanych schematów dawkowania nirmatrelwiru w skojarzeniu z rytonawirem u dzieci i młodzieży^b

Populacja pacjentów	Dawka u dzieci i młodzieży	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$) ^a	AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) ^{a,c}	$C_{\min}$ ($\mu\text{g/mL}$) ^a
Uczestnicy z grupy dzieci i młodzieży w wieku ≥ 6 lat, o masie ciała ≥ 40 kg	nirmatrelwir w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 300 mg + 100 mg, podawane dwa razy na dobę przez 5 dni	4,31 (2,88; 6,40)	36,3 (22,5; 58,3)	1,62 (0,71; 3,48)
Uczestnicy z grupy dzieci i młodzieży w wieku ≥ 6 lat, o masie ciała ≥ 20 do < 40 kg	nirmatrelwir w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 150 mg + 100 mg, podawane dwa razy na dobę przez 5 dni	4,11 (2,76; 6,15)	34,1 (21,0; 55,3)	1,47 (0,61; 3,19)

Skróty: $C_{\max}$ = przewidywane stężenie maksymalne; $C_{\min}$ = przewidywane stężenie minimalne (C_{trough})

a. Dane przedstawiono jako średnie geometryczne (10. i 90. percentyl).

b. Przedstawione dane wygenerowano przy użyciu symulacji opartych na modelu analizy farmakokinetyki populacyjnej (dane pochodzące od dorosłych pacjentów z badania fazy I + dane pochodzące od dzieci i młodzieży), który obejmował 10 000 wirtualnych uczestników w każdej grupie.

c. AUC_{τ} = przewidywany obszar pod profilem stężenia w osoczu w zależności od czasu od 0 do 12 godzin w przypadku dawkowania dwa razy na dobę

Brak wystarczających informacji do oceny ekspozycji na produkt leczniczy Paxlovid u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 20 kg.

Wiek i płeć

Nie oceniano farmakokinetyki nirmatrelwiru w skojarzeniu z rytonawirem w zależności od wieku i płci.

Grupy rasowe lub etniczne

Ekspozycja ogólnoustrojowa u uczestników pochodzących z Japonii była liczbowo mniejsza, ale nie różniła się w sposób istotny klinicznie od ekspozycji u uczestników z krajów zachodnich.

Zaburzenia czynności nerek

W porównaniu ze zdrowymi osobami bez zaburzeń czynności nerek z grupy kontrolnej, u dorosłych pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek wartości $C_{\max}$ i AUC nirmatrelwiru były odpowiednio o 30% i 24% większe, u dorosłych pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek - o 38% i 87% większe, a u dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek - o 48% i 204% większe.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek, w tym pacjenci wymagający hemodializy

Farmakokinetykę nirmatrelwiru u dorosłych uczestników z łagodną do umiarkowanej postacią COVID-19 oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 30$ ml/min) wymagającymi hemodializy ($n=12$) lub niewymagającymi hemodializy ($n=2$) oceniano po podaniu nirmatrelwiru w dawce 300 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg jednorazowo w dniu 1., a następnie nirmatrelwiru w dawce 150 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę w dniach od 2. do 5., łącznie 5 dawek.

Podczas 4-godzinnej hemodializy około 6,9% dawki nirmatrelwiru zostało usunięte w wyniku dializy. Klirens przy hemodializie wynosił 1,83 l/h.

Symulacje oparte na modelu farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że podanie nirmatrelwiru w dawce 300 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg jednorazowo w dniu 1., a następnie podawanie nirmatrelwiru w dawce 150 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę w dniach od 2. do 5., u dorosłych uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek powodowało porównywalną ekspozycję w dniu 1. i w stanie stacjonarnym (AUC_{0-24} i C_{max}) do ekspozycji obserwowanej u dorosłych uczestników z prawidłową czynnością nerek, którzy otrzymywali nirmatrelwir w dawce 300 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę przez 5 dni.

Na podstawie wyników symulacji opartej na modelu analizy farmakokinetyki populacyjnej zmniejszenie dawki u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg, z zaburzeniami czynności nerek powinno być zgodne z zaleceniami dotyczącymi zmniejszenia dawki u dorosłych pacjentów z tym samym stopniem zaburzeń czynności nerek.

Nie ustalono dawki u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano znaczących różnic we właściwościach farmakokinetycznych nirmatrelwiru u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej bez zaburzeń czynności wątroby. Skorygowany stosunek średniej geometrycznej (90% CI) wartości AUC_{inf} i C_{max} nirmatrelwiru, porównujący umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (badanie) z prawidłową czynnością wątroby (wartości referencyjne), wynosił odpowiednio 98,78% (70,65%; 138,12%) i 101,96% (74,20%, 140,11%).

Nie badano stosowania nirmatrelwiru w skojarzeniu z rytonawirem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Matki karmiące piersią

Po podaniu 3 dawek nirmatrelwiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 300 mg + 100 mg dwa razy na dobę 8 zdrowym kobietom karmiącym piersią, przy diecie wysokotłuszczowej i wysokokalorycznej, zarówno nirmatrelwir, jak i rytonawir przenikały do mleka ludzkiego. Szacowane stosunki wartości C_{max} i AUC w mleku do wartości w osoczu wynosiły odpowiednio 0,27 i 0,26 dla nirmatrelwiru oraz odpowiednio 0,06 i 0,07 dla rytonawiru.

Badania interakcji przeprowadzone z zastosowaniem nirmatrelwiru w skojarzeniu z rytonawirem

Izoenzym CYP3A4 odgrywał główną rolę w procesach metabolizmu tlenowego nirmatrelwiru, gdy nirmatrelwir był testowany osobno w mikrosomach wątroby ludzkiej. Rytonawir jest inhibitorem CYP3A i zwiększa stężenie w osoczu nirmatrelwiru i innych leków metabolizowanych głównie przez CYP3A. Pomimo jego skojarzonego stosowania z rytonawirem, który nasila jego właściwości farmakokinetyczne, silne inhibitory i induktory mogą zmienić farmakokinetykę nirmatrelwiru.

Nirmatrelwir nie hamuje w sposób odwracalny CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ani CYP1A2 w warunkach *in vitro*, w stężeniach istotnych klinicznie. Wyniki badań *in vitro* wykazały, że nirmatrelwir może być induktorem CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Na podstawie danych z badań *in vitro* nirmatrelwir ma niski potencjał hamowania BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 i OCT2. Istnieje możliwość, że nirmatrelwir hamuje MDR1 i OATP1B1 w stężeniach istotnych klinicznie.

Wpływ na farmakokinetykę nirmatrelwiru i rytonawiru oceniano z zastosowaniem itrakonazolu (inhibitora CYP3A) i karbamazepiny (induktora CYP3A). Stosunek test/odniesienie skorygowanych średnich geometrycznych dla AUC_{inf} i C_{max} nirmatrelwiru wynosił odpowiednio 44,50% i 56,82% po jednoczesnym podaniu nirmatrelwiru 300 mg i rytonawiru 100 mg z wielokrotnymi doustnymi

dawkami karbamazepiny. Stosunek test/odniesienie skorygowanych średnich geometrycznych dla AUC_{tau} i C_{max} nirmatrelwiru wynosił odpowiednio 138,82% i 118,57%, gdy nirmatrelwir i rytonawir podawano jednocześnie z wielokrotnymi dawkami itakonazolu, w porównaniu ze stosowaniem tylko nirmatrelwiru z rytonawirem.

Wpływ nirmatrelwiru i rytonawiru na inne leki oceniano z zastosowaniem midazolamu (substratu CYP3A), dabigatranu (substratu P-gp) i rozuwastatyny (substratu OATP1B1). Stosunek test/odniesienie skorygowanych średnich geometrycznych dla AUC_{inf} i C_{max} midazolamu wynosił odpowiednio 1430,02% i 368,33%, gdy midazolam był podawany jednocześnie z wielokrotnymi dawkami nirmatrelwiru i rytonawiru, w porównaniu z midazolem w monoterapii. Stosunek test/odniesienie skorygowanych średnich geometrycznych dla AUC_{inf} i C_{max} dabigatranu wynosił odpowiednio 194,47% i 233,06% po podaniu dabigatranu z wielokrotnymi dawkami nirmatrelwiru i rytonawiru, w porównaniu z dabigatranem w monoterapii. Stosunek test/odniesienie skorygowanych średnich geometrycznych dla AUC_{inf} i C_{max} rozuwastatyny wynosił odpowiednio 131,18% i 212,44% po podaniu rozuwastatyny z wielokrotnymi dawkami nirmatrelwiru i rytonawiru, w porównaniu z rozuwastatyną w monoterapii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono nieklinicznych badań bezpieczeństwa stosowania nirmatrelwiru w skojarzeniu z rytonawirem.

Nirmatrelwir

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie wykazały ryzyka związanego ze stosowaniem nirmatrelwiru. Nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach wpływu na płodność, rozwój zarodka i płodu oraz rozwój przed- i pourodzeniowy u szczurów. W badaniu na ciężarnych królikach wykazano niekorzystne zmniejszenie masy ciała płodów, któremu nie towarzyszył istotny toksyczny wpływ na matki. Oszacowano, że u królików ogólnoustrojowa ekspozycja na lek (AUC_{24}) podawany w maksymalnej dawce bez niepożądanego wpływu na masę ciała płodu była około 3 razy większa niż ekspozycja u ludzi po podaniu zalecanej dawki leczniczej produktu leczniczego Paxlovid.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości nirmatrelwiru.

Rytonawir

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym rytonawiru prowadzonych na zwierzętach, określono jako główne narządy docelowe wątrobę, siatkówkę, tarczycę i nerki. Zmiany w wątrobie obejmowały komórki wątrobowe, drogi żółciowe i układ fagocytarny jednocześnie występowało zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Przerost nabłonka barwnikowego siatkówki i zwyrodnienie siatkówki stwierdzono we wszystkich badaniach z rytonawirem na gryzoniach, ale nie znaleziono tych zmian u psów. Wyniki badań ultrastrukturalnych sugerują, że zmiany w siatkówce mogą być wtórne do fosfolipidozy. Jednakże badania kliniczne nie dostarczyły dowodów na występowanie wywołanych przez produkt leczniczy zmian w narządzie wzroku u ludzi. Wszystkie zmiany w obrębie tarczycy ustępowały po odstawieniu rytonawiru. Badania kliniczne u ludzi nie wykazały klinicznie istotnych zmian w badaniach czynności tarczycy.

U szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach, w tym zwyrodnienie kanalików nerkowych, przewlekłe zapalenie i białkomocz. Uważa się, że zmiany te można przypisać samoistnej chorobie swoistej dla gatunku. Ponadto w badaniach klinicznych nie stwierdzono istotnych klinicznie nieprawidłowości dotyczących nerek.

Badania genotoksyczności nie wykazały ryzyka związanego ze stosowaniem rytonawiru. Długotrwałe badania dotyczące działania rakotwórczego rytonawiru prowadzone na myszach i szczurach wykazały działanie rakotwórcze swoiste dla tych gatunków, uważane za nieistotne dla

ludzi. Rytonawir nie wpływał na płodność u szczurów. Stwierdzony u szczurów toksyczny wpływ na rozwój potomstwa (obumieranie zarodków, zmniejszenie masy ciała płodów i opóźnienie kostnienia oraz zmiany dotyczące narządów trzewnych, w tym opóźnione zstąpienie jąder) występował głównie wtedy, gdy podawano dawki toksyczne dla matek. Toksyczny wpływ na rozwój potomstwa u królików (obumieranie zarodków, zmniejszona wielkość miotu i zmniejszona masa ciała płodów) występował po podaniu matkom toksycznych dawek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nirmatrelwir tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna

Sodu stearylofumarany

Otoczka tabletki

Hydroksypropylometyloceluloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol/glikol polietylenowy (E1521)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Rytonawir tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Kopowidon

Sorbitanu laurynian

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Wapnia wodorofosforan

Sodu stearylofumarany

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol/glikol polietylenowy (E1521)

Hydroksypropylometyloceluloza (E463)

Talk (E553b)

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Polisorbat 80 (E433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Al/PVC.

Wielkość opakowania: 5 blisterów, każdy zawierający 4 tabletki nirmatrelwiru i 2 tabletki rytonawiru (dawki na rano i wieczór) (łącznie 30 tabletek).

Wielkość opakowania: jeden blister zawierający 6 tabletek nirmatrelwiru i 5 tabletek rytonawiru w dawce podawanej raz na dobę (łącznie 11 tabletek).

Wielkość opakowania: 5 blisterów, każdy zawierający 2 tabletki nirmatrelwiru i 2 tabletki rytonawiru (dawki na rano i wieczór) (łącznie 20 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1625/001
EU/1/22/1625/002
EU/1/22/1625/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 stycznia 2022
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 listopada 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irlandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg tabletki powlekane
nirmatrelwir + rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda różowa tabletka powlekana zawiera 150 mg nirmatrelwiru.
Każda biała tabletka powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych (20 tabletek nirmatrelwiru + 10 tabletek rytonawiru)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Aby uzyskać informacje o leku w danym języku, należy zeskanować kod QR.
URL: www.covid19oralrx.com/en

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1625/001

13. NUMER SERII

Lot
Lot = Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

paxlovid

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PAXLOVID
nirmatrelwir 150 mg tabletka
rytonawir 100 mg tabletka

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg tabletki powlekane
nirmatrelwir + rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda różowa tabletka powlekana zawiera 150 mg nirmatrelwiru.
Każda biała tabletka powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

11 tabletek powlekanych (6 tabletek nirmatrelwiru + 5 tabletek rytonawiru)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Aby uzyskać informacje o leku w danym języku, należy zeskanować kod QR.
URL: www.covid19oralrx.com/en

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1625/002

13. NUMER SERII

Lot
Lot = Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

paxlovid

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PAXLOVID
nirmatrelwir 150 mg tabletka
rytonawir 100 mg tabletka

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Dzień 1.
Dawka w dniu pierwszym. Należy przyjąć 3 tabletki jednocześnie.

Dni od 2. do 5.
Należy przyjąć 2 tabletki jednocześnie.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PAXLOVID 150 mg + 100 mg tabletki powlekane
nirmatrelwir + rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda różowa tabletka powlekana zawiera 150 mg nirmatrelwiru.
Każda biała tabletka powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

20 tabletek powlekanych (10 tabletek nirmatrelwiru + 10 tabletek rytonawiru)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Aby uzyskać informacje o leku w danym języku, należy zeskanować kod QR.
URL: <https://www.covid19oralrx.com/en>

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1625/003

13. NUMER SERII

Lot
Lot = Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

paxlovid

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PAXLOVID
nirmatrelwir 150 mg tabletka
rytonawir 100 mg tabletka

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Paxlovid 150 mg + 100 mg tabletki powlekane nirmatrelwir + rytonawir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Paxlovid i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Paxlovid
3. Jak przyjmować lek Paxlovid
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Paxlovid
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Paxlovid i w jakim celu się go stosuje

Lek Paxlovid zawiera dwie substancje czynne nirmatrelwir i rytonawir, w postaci dwóch różnych tabletek. Paxlovid jest lekiem przeciwwirusowym stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat, o masie ciała co najmniej 20 kg z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci choroby.

Choroba COVID-19 jest wywoływana przez wirusa o nazwie koronawirus. Działanie tego leku polega na powstrzymaniu namnażania tego wirusa w komórkach, a tym samym namnażania wirusa w organizmie. Może to pomóc organizmowi w zwalczaniu zakażenia wirusowego i może zapobiec rozwojowi ciężkiej choroby.

Jeśli po upływie 5 dni nie nastąpiła poprawa lub pacjent czuje się gorzej, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Paxlovid

Kiedy nie przyjmować leku Paxlovid

- jeśli pacjent ma uczulenie na nirmatrelwir, rytonawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków. Stosowanie leku Paxlovid z wymienionymi poniżej lekami może powodować ciężkie lub zagrażające życiu działania niepożądane lub wpływać na działanie leku Paxlovid:
 - Alfuzosyna (stosowana w leczeniu objawów powiększonego gruczołu krokowego)
 - Ranolazyna [stosowana w leczeniu przewlekłego bólu w klatce piersiowej (dławicy piersiowej)]

- Dronedaron, propafenon, chinidyna (stosowane w leczeniu chorób serca i zaburzeń rytmu serca)
- Ryfampicyna, ryfapentyna (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- Apalutamid, enzalutamid, neratynib, wenetoklaks (stosowane w leczeniu nowotworów złośliwych)
- Karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon (stosowane w zapobieganiu i kontrolowaniu napadów drgawkowych)
- Kolechicyna (stosowana w leczeniu dny moczanowej)
- Terfenadyna (stosowana w leczeniu alergii)
- Kariprazyna i lurasydona (stosowane w leczeniu schizofrenii)
- Pimozyd, kwetiapina (stosowane w leczeniu schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej, ciężkiej depresji oraz zaburzeń myśli lub emocji)
- Sylodosyna (stosowana w leczeniu powiększonego gruczołu krokowego)
- Eplerenon i iwabradyna (stosowane w leczeniu chorób serca i (lub) naczyń krwionośnych)
- Dihydroergotamina i ergotamina (stosowane w leczeniu migrenowych bólów głowy)
- Ergonowina i metyloergonowina (stosowane w celu hamowania nadmiernego krwawienia, które może wystąpić po porodzie lub poronieniu)
- Cyzapryd (stosowany w niektórych dolegliwościach żołądkowych)
- Ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (produkt ziołowy stosowany w depresji i stanach lękowych)
- Woklosporyna (stosowana w leczeniu zaburzeń odporności)
- Lowastatyna, symwastatyna, lomitapid (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi)
- Eletryptan (stosowany w leczeniu migrenowych bólów głowy)
- Lumakaftor z iwakaftorem (stosowane w leczeniu mukowiscydozy)
- Finerenon (stosowany w leczeniu przewlekłej choroby nerek związanej z cukrzycą typu 2)
- Naloksegol (stosowany w leczeniu zaparć wywołanych lekami opioidowymi)
- Awanafil, wardenafil (stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji [impotencji])
- Sylденаfil, tadalafil (stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji [impotencji] lub stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [wysokiego ciśnienia krwi w tętnicy płucnej])
- Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam przyjmowany doustnie (stosowane w celu złagodzenia objawów lękowych i (lub) problemów ze snem)
- Tolwaptan (stosowany w leczeniu hiponatremii, czyli za małego stężenia sodu we krwi)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Reakcje alergiczne

U osób przyjmujących ten lek, nawet tylko po jednej dawce mogą wystąpić reakcje alergiczne, w tym ciężkie reakcje alergiczne (nazywane anafilaksją) oraz ciężkie reakcje skórne (o nazwie „toksyczna nekroliza naskórka” i „zespół Stevensa-Johnsona”). Należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów reakcji alergicznej:

- trudności w połykaniu lub oddychaniu
- obrzęk języka, warg i twarzy
- ucisk w gardle
- chrypka
- swędzenie
- wysypka skórna
- zaczerwienienie i bolesność skóry
- pęcherze i łuszczenie się skóry
- pęcherze lub owrzodzenia w obrębie jamy ustnej lub warg

Choroby wątroby

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje lub występowała choroba wątroby.

U pacjentów otrzymujących rytynawir występowały zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby i żółtaczka.

Choroby nerek

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje lub występowała choroba nerek.

Wysokie ciśnienie krwi

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma wysokie ciśnienie krwi. Lekarz może zlecić kontrolowanie ciśnienia krwi przed rozpoczęciem oraz w trakcie przyjmowania tego leku. Zgłaszano przypadki wysokiego ciśnienia krwi u osób przyjmujących ten lek, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

Ryzyko rozwoju oporności na HIV-1

Jeśli u pacjenta występuje nieleczone lub niekontrolowane zakażenie wirusem HIV, lek Paxlovid może spowodować, że w przyszłości niektóre leki przeciw HIV nie będą działać skutecznie.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat ani u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat, o masie ciała poniżej 20 kg, ponieważ nie badano stosowania tego leku w tej grupie pacjentów.

Paxlovid a inne leki

Istnieją inne leki, których nie należy stosować jednocześnie z lekiem Paxlovid. Należy powiedzieć lekarzowi/lekarzom lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować:

- leki stosowane w leczeniu nowotworów złośliwych, takie jak afatynib, abemacyklib, cerytynib, dazatynib, enkorafenib, fostamatynib, ibrutynib, iwozydenib, nilotynib, winblastyna i winkrystyna
- leki stosowane w celu rozrzedzenia krwi (leki przeciwzakrzepowe), takie jak warfaryna, rywaroksaban, dabigatran i apiksaban
- leki stosowane w leczeniu drgawek, takie jak dywalproeks, lamotrygina i klonazepam
- leki stosowane w leczeniu uzależnienia od nikotyny, takie jak bupropion
- leki stosowane w leczeniu alergii, takie jak feksofenadyna i loratadyna
- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (leki przeciwgrzybicze), takie jak itraconazol i worykonazol
- leki stosowane w leczeniu zakażeń pasożytniczych, takie jak albendazol
- leki stosowane w leczeniu zespołu Cushinga, gdy organizm wytwarza nadmiar kortyzolu, takie jak tabletki ketokonazolu
- leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV, takie jak efawirenz, marawirok, raltegrawir, zydowudyna i biktęgrawir z emtrycytabiną i tenofowirem
- leki stosowane w leczeniu zakażeń (np. antybiotyki i leki przeciwprątkowe), takie jak atowakwon, klarytromycyna, erytromycyna, kwas fusydowy (podawany doustnie lub dożylnie), bedakilina, ryfabutyna, delamanid i sulfametoksazol z trimetoprimem
- leki stosowane w leczeniu schizofrenii oraz zaburzeń myśli lub emocji, takie jak kłozapina
- leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych lub nastroju, takie jak haloperydol, rysperydon i tiorydazyna
- leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach krwionośnych zaopatrujących płuca, takie jak bozentan i riocycuat
- leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (nadciśnienia tętniczego), takie jak amlodypina, diltiazem, felodypina, lerkaniidypina, nikardypina, nifedypina i werapamil
- leki stosowane w leczeniu chorób serca i (lub) naczyń krwionośnych, takie jak aliskiren, tikagrelor, cilostazol i kłopidogrel
- leki stosowane w leczeniu chorób serca i zaburzeń rytmu serca, takie jak digoksyna, amiodaron, flekainid i dyzopiramid
- leki stosowane w leczeniu mukowiscydozy, takie jak iwakaftor, eleksakaftor z tezakaftorem i iwakaftorem oraz tezakaftor z iwakaftorem
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy, takie jak saksagliptyna

- leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C, takie jak glekaprewir z pibrentaswirem oraz sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem
- leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi, takie jak atorwastatyna, fluwastatyna, prawastatyna i rozuwastatyna
- leki stosowane w leczeniu migrenowych bólów głowy, takie jak rymegepant
- leki stosowane w leczeniu nietrzymania moczu, takie jak daryfenacyna i solifenacyna
- leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych, takie jak aripiprazol i breksipiprazol
- leki stosowane w celu osłabienia układu odpornościowego, takie jak cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus
- leki stosowane w leczeniu chorób autoimmunologicznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, takie jak tofacytynib i upadacytynib
- leki stosowane w leczeniu silnego bólu, takie jak morfina, fentanyl, oksykodon, metadon, buprenorfina, inne leki morfinopodobne, petydyna i piroksykam
- leki stosowane jako środki uspokajające i nasenne, takie jak alprazolam, buspiron i zolpidem
- leki stosowane w leczeniu zaburzeń koncentracji lub zaburzeń snu zwanych narkolepsją, takie jak pochodne amfetaminy
- steroidy, w tym kortykosteroidy stosowane w leczeniu stanów zapalnych, takie jak budezonid, deksametazon, flutykazon, prednizolon i triamcynolon
- leki stosowane w leczeniu astmy i innych chorób płuc, na przykład przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP), takie jak salmeterol i teofilina
- leki stosowane w leczeniu depresji, takie jak amitryptylina, fluoksetyna, imipramina, nortryptylina, paroksetyna i sertralina
- leki stosowane w ramach terapii zastępczej hormonami tarczycy, takie jak lewotyroksyna
- lek stosowany w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, taki jak tamsulosyna
- którykolwiek z innych niżej wymienionych leków:
 - środek antykoncepcyjny do podawania doustnego lub w postaci plastrów zawierający etynyloestradiol, stosowany w celu zapobiegania ciąży
 - midazolam podawany we wstrzyknięciu [stosowany w celu sedacji (procedury, które celem jest uspokojenie i zrelaksowanie pacjenta oraz wprowadzenie go w stan senności, bez wyłączenia świadomości, podczas badania lekarskiego lub zabiegu) lub znieczulenia]

Wiele leków wchodzi w interakcje z lekiem Paxlovid. **Pacjent powinien przygotować listę przyjmowanych leków, aby pokazać ją lekarzowi/lekarzom i farmaceutyce.** Nie należy rozpoczynać przyjmowania nowego leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem/lekarzami. Lekarz/lekarze poinformuje/-ą pacjenta, czy przyjmowanie leku Paxlovid z innymi lekami jest bezpieczne.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie ma wystarczających danych, które zapewniłyby, że lek Paxlovid może być bezpiecznie stosowany u kobiet w okresie ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży, nie zaleca się stosowania tego leku, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga takiego leczenia. W celu zachowania ostrożności, zaleca się, aby podczas przyjmowania tego leku oraz przez 7 dni po zakończeniu leczenia pacjentki powstrzymywały się od aktywności seksualnej lub stosowały skuteczne metody antykoncepcji. Jeśli kobieta stosuje antykoncepcję hormonalną, zaleca się dodatkowo stosowanie prezerwatywy lub innej niehormonalnej metody antykoncepcji, ponieważ ten lek może zmniejszać skuteczność tego leku. Lekarz poinformuje pacjentkę o wymaganym czasie stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych.

Niewielka ilość leku Paxlovid przenika do mleka ludzkiego. W celu zachowania ostrożności, nie należy karmić piersią podczas stosowania tego leku oraz przez 48 godzin po zakończeniu leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oczekuje się, że Paxlovid nie będzie miał wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Paxlovid zawiera laktozę

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Paxlovid zawiera sól

Każda tabletką nirmatrelwiru i każda tabletką rytonawiru zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Paxlovid

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Paxlovid składa się z 2 leków: nirmatrelwiru i rytonawiru.

Cykl leczenia trwa 5 dni.

Tabletki należy połykać w całości. Nie należy żuć, łamać ani kruszyć tabletek. Ten lek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Zalecana dawka

Dorośli

Zalecana dawka to **2** różowe tabletki nirmatrelwiru z **1** białą tabletką rytonawiru, przyjmowane doustnie co 12 godzin (rano i wieczorem).

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do poniżej 18 lat

- Masa ciała od co najmniej 20 kg do poniżej 40 kg:
Zalecana dawka to **1** różowa tabletką nirmatrelwiru z **1** białą tabletką rytonawiru, przyjmowane doustnie co 12 godzin (rano i wieczorem).
- Masa ciała co najmniej 40 kg:
Zalecana dawka to **2** różowe tabletki nirmatrelwiru z **1** białą tabletką rytonawiru, przyjmowane doustnie co 12 godzin (rano i wieczorem).

Jeśli u pacjenta występuje choroba nerek, dawkę leku Paxlovid należy zmniejszyć. W celu ustalenia odpowiedniej dawki leku Paxlovid należy skonsultować się z lekarzem.

Ciężka choroba nerek

Jeśli u pacjenta występuje CIEŻKA choroba nerek, zalecana dawka to **2** różowe tabletki nirmatrelwiru z **1** białą tabletką rytonawiru, które należy przyjąć jednorazowo doustnie **w dniu 1.**, a następnie należy przyjmować **1** różową tabletkę nirmatrelwiru z **1** białą tabletką rytonawiru raz na dobę **w dniach od 2. do 5.**

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Paxlovid

Jeśli pacjent przyjmie zbyt dużą dawkę tego leku, powinien bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do najbliższego szpitalnego oddziału ratunkowego.

Pominięcie przyjęcia leku Paxlovid

Jeśli pacjent pominie dawkę tego leku i od pominięcia zaplanowanego przyjęcia dawki upłynie nie

więcej niż 8 godzin, powinien ją przyjąć jak najszybciej. Jeśli pacjent pominie dawkę i od pominięcia zaplanowanego przyjęcia dawki upłynie więcej niż 8 godzin, wówczas nie należy przyjmować pominiętej dawki, lecz przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze. Nie należy stosować 2 dawek jednocześnie.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Paxlovid

Nawet jeśli pacjent poczuje się lepiej, nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- Biegunka
- Wymioty
- Nudności
- Zaburzenia smaku (takie jak metaliczny, gorzki smak)
- Ból głowy

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- Reakcje alergiczne
- Wysokie ciśnienie krwi
- Ból brzucha
- Ból mięśni
- Wysypka skórna (zgłaszana również jako objaw reakcji alergicznej)

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób

- Ciężka reakcja alergiczna, nazywana anafilaksją (taka jak obrzęk języka, warg i twarzy, trudności w połykaniu lub oddychaniu, ucisk w gardle lub chrypka)
- Ciężkie reakcje skórne o nazwie „toksyczna nekroliza naskórka” i „zespół Stevensa-Johnsona” (objawiające się zaczerwienieniem i bolesnością skóry, pęcherzami i łuszczeniem się skóry oraz pęcherzami lub owrzodzeniami w obrębie jamy ustnej lub warg)
- Złe samopoczucie
- Świąd (zgłaszany również jako objaw reakcji alergicznej)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Paxlovid

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Paxlovid

- Substancjami czynnymi tego leku są nirmatrelwir i rytonawir.
 - Każda różowa tabletka powlekana nirmatrelwiru zawiera 150 mg nirmatrelwiru.
 - Każda biała tabletka powlekana rytonawiru zawiera 100 mg rytonawiru.
- Pozostałe składniki tabletki nirmatrelwiru to: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Lek Paxlovid zawiera laktozę”), kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna i sodu stearylofumarany (patrz punkt 2 „Lek Paxlovid zawiera sól”). Otoczką tabletki zawiera hydroksypropylometylocelulozę, tytanu dwutlenek, makrogol/glikol polietylenowy i żelaza tlenek czerwony.
- Pozostałe składniki tabletki rytonawiru to: kopowidon, sorbitanu laurynian, krzemionka koloidalna bezwodna, wapnia wodorofosforany i sodu stearylofumarany. Otoczką tabletki zawiera hypromelozę, tytanu dwutlenek, makrogol/glikol polietylenowy, hydroksypropylometylocelulozę, talk, krzemionkę koloidalną bezwodną i polisorbat 80.

Jak wygląda lek Paxlovid i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane nirmatrelwiru o mocy 150 mg są różowe, owalne, z wytłoczonym napisem „PFE” po jednej stronie oraz „3CL” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane rytonawiru o mocy 100 mg są białe lub białawe, w kształcie kapsułki, z wytłoczoną literą „H” po jednej stronie i „R9” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane leku Paxlovid są dostępne w 5 blistrach, każdy zawierający dawkę dobową, łącznie 30 tabletek lub 20 tabletek w pudełku tekturowym.

W opakowaniu zawierającym 30 tabletek w skład każdego blistra zawierającego dawkę dobową wchodzi 4 tabletki nirmatrelwiru (po 150 mg) i 2 tabletki rytonawiru (po 100 mg). Na blistrze znajduje się informacja, które tabletki należy przyjmować rano, a które wieczorem (symbole słońca i księżyca).

W opakowaniu zawierającym 20 tabletek w skład każdego blistra zawierającego dawkę dobową wchodzi 2 tabletki nirmatrelwiru (po 150 mg) i 2 tabletki rytonawiru (po 100 mg). Na blistrze znajduje się informacja, które tabletki należy przyjmować rano, a które wieczorem (symbole słońca i księżyca).

Tabletki powlekane leku Paxlovid są również dostępne w 5-dniowym blistrze zawierającym łącznie 11 tabletek w pudełku tekturowym. Blister 5-dniowy zawiera 6 tabletek nirmatrelwiru (każda o mocy 150 mg) oraz 5 tabletek rytonawiru (każda o mocy 100 mg). Na blistrze znajduje się informacja, które tabletki należy przyjmować raz na dobę przez 5 dni.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Aby uzyskać ulotkę dla pacjenta w innych językach, należy zeskanować kod, używając urządzenia mobilnego.

URL: www.covid19oralrx.com/en**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA ROCZNEJ OCHRONY DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **rocznej ochrony dopuszczenia do obrotu**

CHMP dokonał oceny danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, z uwzględnieniem przepisów wynikających z art. 14 ust. 11 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, i uznaje, że nowe wskazanie terapeutyczne przynosi istotne korzyści kliniczne w porównaniu z obecnymi terapiami, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.