

▼ 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 tabletką powlekana zawiera 150 mg nirmatrelwiru. Każda biała tabletką powlekana zawiera 100 mg rytonawiru. **Substancje pomocnicze o znanym działaniu:** Każda różowa tabletką powlekana po 150 mg nirmatrelwiru zawiera 176 mg laktozy. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Nirmatrelwir: Tabletką powlekana (tabletką). 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: Tabletką powlekana (tabletką). 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, 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: Zalecana dawka to 300 mg (dwie tabletki o mocy 150 mg) nirmatrelwiru oraz 100 mg (jedna tabletką o mocy 100 mg) rytonawiru, przyjmowane jednocześnie, doustnie co 12 godzin przez 5 dni. 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 produktem leczniczym Paxlovid. Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego Paxlovid 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 (eGFR od  $\geq 60$  do  $< 90$  ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od  $\geq 30$  do  $< 60$  ml/min) dawkę produktu leczniczego Paxlovid należy zmniejszyć do 150 mg nirmatrelwiru i 100 mg rytonawiru podawanych co 12 godzin przez 5 dni, w celu uniknięcia nadmiernej ekspozycji (dostosowanie dawki nie zostało klinicznie zbadane). Produktu leczniczego Paxlovid nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [eGFR  $< 30$  ml/min, w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (ang. *end-stage renal disease*, ESRD)] (patrz punkty 4.4 i 5.2).

**Szczególne ostrzeżenie dla pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek:** Blister zawierający standardową dawkę dobową składa się z dwóch oddzielnych części, z których każda zawiera 2 tabletki nirmatrelwiru i jedną tabletkę rytonawiru. Dlatego pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy ostrzec, że co 12 godzin należy przyjmować tylko jedną tabletkę nirmatrelwiru razem z tabletką rytonawiru.

**Zaburzenia czynności wątroby:** Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Paxlovid 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 (patrz punkty 4.4 i 5.2). **Jednoczesne stosowanie w leczeniu według schematu zawierającego rytonawir lub kobicystat:** Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Paxlovid. 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 w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. **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. Paxlovid może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Tabletki należy połykać w całości; nie należy ich żuć, łamać ani kruszyć, ponieważ dane nie są obecnie dostępne. **4.3 Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną 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 mogą prowadzić do ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji: • antagonisty receptorów  $\alpha_1$ -adrenerygicznych: alfuzosyna; • lek przeciwdławicowy: ranolofina; • leki przeciwartymiczne: amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, chinidyna; • antybiotyki: kwas fusydowy; • leki przeciwnowotworowe: neratynib, wenetoklaks; • lek przeciw dnianowemu: kolchicina; • leki przeciwhistaminowe: terfenadyna; • leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne: klozapina, lurasydol, pimozyd, kwetiapina; • leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego: sylodosyna; • leki stosowane w chorobach układu krążenia: eplerenon, iwabradyna; • 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 (MTPP): lomitapid; • leki stosowane w migrenie: eletriptan; • inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5): awanafil, sylденаfil, tadalafil, wardenafil; • leki uspokajające, leki nasenne: klorazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie, triazolam; • antagoniści receptorów wazopresyny: tolvaptan. Produkty lecznicze będące silnymi induktorami CYP3A, w przypadku których znaczne zmniejszenie stężenia nirmatrelwiru i rytonawiru w osoczu może prowadzić do utraty odpowiedniej wirusologicznej powstania oporności na leczenie: • antybiotyki: ryfamycyna; • leki przeciwnowotworowe: apalutamid; • leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina; • 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 odstawia 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). **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, które mogą prowadzić do ciężkich, zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych lub zgonu, spowodowanych zwiększoną ekspozycją na jednocześnie stosowane produkty lecznicze; • klinicznie istotne działania niepożądane spowodowane zwiększoną ekspozycją na Paxlovid, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek; • utratę działania terapeutycznego produktu leczniczego Paxlovid i możliwy rozwój oporności wirusowej. W tabeli 1 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 i inne reakcje nadwrażliwości podczas stosowania produktu leczniczego Paxlovid (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki toksyczno-martwicowego oddzielenia się naskórka i zespołu Stevensa-Johnsona podczas stosowania

rytonawiru, składnika produktu Paxlovid (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego Norvir). Jeśli wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy klinicznie istotnej reakcji nadwrażliwości lub anafilaksji, należy natychmiast odstawić produkt Paxlovid i rozpocząć odpowiednie leczenie farmakologiczne i (lub) opiekę wspomagającą. **Ciężkie zaburzenia czynności nerek:** Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (w tym pacjentów z ESRD). Na podstawie danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) stosowanie produktu leczniczego Paxlovid u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do nadmiernej ekspozycji z potencjalną toksycznością. Na tym etapie, oczekując na specjalne badanie, nie można było opracować żadnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki. W związku z tym produktu leczniczego Paxlovid nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min, w tym u pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie). **Ciężkie zaburzenia czynności wątroby:** Brak danych farmakokinetycznych i klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym produktu leczniczego Paxlovid nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. **Hepatotoksyczność:** U pacjentów leczonych rytonawirem występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, kliniczne objawy zapalenia wątroby i żółtaczka. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Paxlovid pacjentom z istniejącymi wcześniej chorobami wątroby, zaburzeniami aktywności enzymów wątrobowych lub zapaleniem wątroby. **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:** Tabletki nirmatrelwiru zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Każda tabletki nirmatrelwiru i każda tabletki rytonawiru zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, 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 1). Jednoczesne podawanie innych substratów CYP3A4, które mogą prowadzić do istotnych interakcji (patrz tabela 1), 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, 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, MATE1, OCT1 i OATP1B1 w stężeniach istotnych klinicznie. Badania interakcji lekowych przeprowadzone z produktem Paxlovid wskazują, że są one powodowane głównie przez rytonawir. W związku z tym interakcje lekowe rytonawiru dotyczą produktu Paxlovid. Produkty lecznicze wymienione w tabeli 1 nie stanowią wyczerpującej listy wszystkich możliwych produktów leczniczych, które są przeciwwskazane lub mogą wchodzić w interakcje z nirmatrelwirem i rytonawirem.

**Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C <sub>max</sub> )	Uzasadnienie kliniczne
Antagonista receptorów alfa <sub>1</sub> -adrenergicznych	↑ Alfuzosyna	Zwiększenie stężenia alfuzosyny w osoczu może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego i dlatego jej jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Pochodne amfetaminy	↑ Amfetamina	Rytonawir podawany jako lek przeciwrétrowirusowy 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	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenie fentanylu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych (w tym depresji oddechowej), gdy fentanyl podawany jest jednocześnie z rytonawirem.
	↓ 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 glukuronowym. 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).

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C <sub>max</sub> )	Uzasadnienie kliniczne
Leki przeciwwarytmiczne	↑ Amiodaron ↑ Dronedaron ↑ Flekainid ↑ Propafenon ↑ Chinidyna  ↑ Digoksyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem prawdopodobnie spowoduje zwiększenie stężeń amiodaronu, dronedaronu, flekainidu, propafenonu oraz chinidyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).  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.
Lek przeciwastmatyczny	↓ Teofilina (43%, 32%)	Może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny podczas jednoczesnego podawania z rytonawirem, ze względu na indukcję CYP1A2.
Leki przeciwnowotworowe	↑ Abemacyklid  ↑ Afatynib  ↑ Apalutamid  ↑ Cerytynib  ↑ Dazatynib ↑ Nilotynib ↑ Winblastyna ↑ Winkrystyna  ↑ Enkorafenib  ↑ Fostamatynib  ↑ Ibrutynib  ↑ Neratynib  ↑ Wenetoklaks	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A4 przez rytonawir. Należy unikać jednoczesnego podawania abemacyklidu 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 abemacyklidu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem abemacyklidu.  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 <sub>max</sub> 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 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 leczniczego Paxlovid z apalutamidem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).  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.  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.  Stężenie enkorafenibu 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 z rytonawirem. Jeśli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i konieczne jest zastosowanie rytonawiru, pacjentów należy dokładnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa.  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 w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla fostamatynibu.  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.  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).  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 o co najmniej 75%, jeśli jest stosowany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A (instrukcje dotyczące dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu).

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C <sub>max</sub> )	Uzasadnienie kliniczne
Leki przeciwzakrzepowe	↑ Dabigatran (94%, 133%)*  ↑ Rywaroksaban (153%, 53%)  Warfaryna ↑↓ S-Warfaryna (9%, 9%) ↓↔ R-Warfaryna (33%)	<p>Oczekuje się, że jednoczesne podawanie produktu leczniczego Paxlovid zwiększy stężenie dabigatranu, co spowoduje zwiększone ryzyko krwawienia. Należy zmniejszyć dawkę dabigatranu lub unikać jednoczesnego stosowania. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z drukami informacyjnymi produktu leczniczego zawierającego dabigatran.</p> <p>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.</p> <p>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 krzepności podczas jednoczesnego podawania warfaryny z rytonawirem.</p>
Leki przeciwdrgawkowe	Karbamazepina* Fenobarbital Fenytoina  ↓ Dywalproeks Lamotrygina Fenytoina	<p>Karbamazepina zmniejsza AUC i C<sub>max</sub> nirmatrelwiru odpowiednio o 55% i 43%. Fenobarbital i fenytoina są silnymi induktorami CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na nirmatrelwir i rytonawir, i potencjalnej utraty odpowiedzi wirusologicznej. Jednoczesne stosowanie karbamazepiny, fenobarbitalu i fenytoiny z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne indukuje reakcję utleniania przez CYP2C9 oraz sprzęgania z kwasem glukuronowym, w wyniku czego oczekuje 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. Fenytoina może zmniejszać stężenie rytonawiru w surowicy.</p>
Leki przeciwkorykosteroidowe	↑ 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	↑ Amityrylina Fluoksetyna Imipramina Nortryptylina Paroksetyna Sertralina	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia imipraminy, amityryliny, 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 (patrz punkt 4.4).
Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej	↑ Kolchicina	Oczekuje się, że stężenia kolchicyny mogą się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania z rytonawirem. U pacjentów leczonych kolchicyną 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 AIAT w związku ze zwiększoną ekspozycją na glekaprewir.
Leki przeciwhistaminowe	↑ Feksofenadyna  ↑ Loratadyna  ↑ Terfenadyna	<p>Rytonawir, podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, może modyfikować wpływ feksofenadyny, następujący z udziałem glikoproteiny P, powodując zwiększenie stężenia feksofenadyny.</p> <p>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.</p> <p>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).</p>
Leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV	↑ Efavirenz (21%)  ↑ Marawirok (161%, 28%)  ↓ Raltegrawir (16%, 1%)  ↓ Zydowudyna (25%, nie ustalono)	<p>Podczas jednoczesnego podawania efawirenzu z rytonawirem obserwowano większą częstość występowania działań niepożądanych (np. zawroty głowy, nudności, parestezie) i nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych).</p> <p>Rytonawir zwiększa stężenie marawiroku w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A. Marawirok można podawać z rytonawirem w celu zwiększenia ekspozycji na marawirok. Więcej informacji można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla marawiroku.</p> <p>Jednoczesne stosowanie rytonawiru i raltegrawiru powoduje niewielkie zmniejszenie stężenia raltegrawiru.</p> <p>Rytonawir może indukować sprzężenie zydowudyny z kwasem glukuronowym, powodując niewielkie zmniejszenie stężenia zydowudyny. Zmiana dawki nie jest konieczna.</p>

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C <sub>max</sub> )	Uzasadnienie kliniczne
Leki przeciwwzakazne	<p>↓ Atowakwon</p> <p>↑ Bedakilina</p> <p>↑ Klarytromycyna (77%, 31%) ↓ 14-OH klarytromycyna (metabolit 100%, 99%)</p> <p>Delamanid</p> <p>↑ Erytromycyna ↑ Itrakonazol</p> <p>↑ Kwas fusydowy</p> <p>↑ Ryfabutyna (4-krotnie, 2,5-krotnie) ↑ Metabolit 2-O-deacetyloryfabutyny (38-krotnie, 16-krotnie)</p> <p>Ryfampicyna</p> <p>Sulfametoksazol z trimetoprimem</p> <p>↓ Worykonazol (39%, 24%)</p>	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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 kliresem kreatyniny od 30 do 60 ml/min dawkę należy zmniejszyć o 50% (patrz punkt 4.2. informacje dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).</p> <p>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 jednoczesne 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).</p> <p>Itrakonazol zwiększa AUC i C<sub>max</sub> 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 z rytonawirem.</p> <p>Jednoczesne podawanie rytonawiru prawdopodobnie zwiększy stężenie zarówno kwasu fusydowego, jak i rytonawiru w osoczu, i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>Ze względu na znaczne zwiększenie wartości AUC ryfabutyny może być wskazane zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg 3 razy w tygodniu w przypadku jednoczesnego podawania z rytonawirem jako środkiem nasilającym właściwości farmakokinetyczne.</p> <p>Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4, dlatego może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na nirmatrelwir i rytonawir oraz utraty odpowiedzi wirusologicznej. Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>Nie ma konieczności zmiany dawki sulfametoksazolu podawanego z trimetoprimem w przypadku jednoczesnego leczenia rytonawirem.</p> <p>Należy unikać jednoczesnego podawania worykonazolu i rytonawiru stosowanego jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia słusność zastosowania worykonazolu.</p>
Leki przeciwpsychotyczne	<p>↑ Klozapina ↑ Pimozyd</p> <p>↑ Haloperydol ↑ Risperidon ↑ Tiorydazyna</p> <p>↑ Lurazydon</p> <p>↑ Kwetiapina</p>	<p>Jednoczesne stosowanie z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia klozapiny lub pimozydu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>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.</p> <p>Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężenia lurazydonu. Jednoczesne stosowanie z lurazydonem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>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).</p>
Lek stosowany w leczeniu łagodnego wzrostu gruczołu krokowego	<p>↑ Sylodyosyna</p>	<p>Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane ze względu na możliwość niedociśnienia ortostatycznego (patrz punkt 4.3).</p>
Agonista receptorów β <sub>2</sub> -adrenergicznych (długo działający)	<p>↑ Salmeterol</p>	<p>Rytonawir hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się znacznego zwiększenia stężenia salmeterolu w osoczu. Nie zaleca się zatem jednoczesnego stosowania.</p>

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C <sub>max</sub> )	Uzasadnienie kliniczne
Antagoniści kanału wapniowego	↑ Amlodypina ↑ Diltiazem ↑ Nifedypina  ↑ Lerkanidypina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia antagonistów kanału wapniowego w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy amlodypina, diltiazem lub nifedypina są podawane jednocześnie z rytonawirem.  Należy unikać jednoczesnego podawania lerkanidypiny i produktu leczniczego Paxlovid.
Leki stosowane w chorobach układu krążenia	↑ Eplerenon ↑ Iwabradyna	Jednoczesne podawanie z eplerenonem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.3).  Jednoczesne podawanie z iwabradyną jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko bradykardii lub zaburzeń przewodzenia (patrz punkt 4.3).
Antagoniści endoteliny	↑ Bozentan  ↑ Riociguat	Jednoczesne stosowanie bozentanu i rytonawiru może zwiększać w stanie stacjonarym stężenie maksymalne bozentanu (C <sub>max</sub> ) i AUC.  Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Nie zaleca się jednoczesnego podawania riociguatu z produktem leczniczym Paxlovid (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla riociguatu).
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	↑ Atorwastatyna Fluwastatyna Lowastatyna Prawastatyna Rozuwastatyna 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 stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający 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). Metabolizm atorwastatyny w mniejszym stopniu zależy od CYP3A. Chociaż 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 przeciwwirusowy należy podawać najmniejsze możliwe dawki atorwastatyny lub rozuwastatyny. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A i dlatego nie oczekuje się interakcji z rytonawirem. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub 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 rytonawiru stosowanego jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. 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	↑ Cyklosporyna ↑ Ewerolimus ↑ Syrolimus ↑ Takrolimus	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia cyklosporyny, ewerolimusu, syrolimusu lub takrolimusu w osoczu. Jednoczesne podawanie należy rozważyć wyłącznie przy ścisłym i regularnym monitorowaniu stężeń leku immunosupresyjnego w surowicy w celu zmniejszenia dawki leku immunosupresyjnego tak, aby uniknąć nadmiernej ekspozycji i późniejszego nasilenia ciężkich działań niepożądanych leku immunosupresyjnego. Ważne jest, aby ściśle i regularnie 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.
Produkty lecznicze stosowane w leczeniu migreny	↑ Betryptan	Podanie eletriptanu 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).
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).
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDES)	↑ Awanafil (13-krotnie, 2,4-krotnie) ↑ Sylденаfil (11-krotnie, 4-krotnie) ↑ Tadalafil (124%, ↔) ↑ Wardenafil (49-krotnie, 13-krotnie)	Jednoczesne stosowanie awanafilu, syldenafilu, tadalafilu i wardenafilu z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C <sub>max</sub> )	Uzasadnienie kliniczne
Leki uspokajające, leki nasenne	<p>↑ Alprazolam (2,5-krotnie, ↔)</p> <p>↑ Buspiron</p> <p>↑ Klorazepat ↑ Diazepam ↑ Estazolam ↑ Flurazepam</p> <p>↑ Midazolam podawany doustnie (1330%, 268%)* i midazolam podawany pozajelitowo</p> <p>↑ Triazolam (&gt; 20-krotnie, 87%)</p>	<p>Po rozpoczęciu stosowania rytonawiru metabolizm alprazolamu jest zahamowany. Należy zachować ostrożność podczas pierwszych kilku dni podawania alprazolamu w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, zanim nastąpi indukcja metabolizmu alprazolamu.</p> <p>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.</p> <p>Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń klorazepatu, diazepam, estazolamu i flurazepamu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>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. Dostosowywanie dawki midazolamu należy rozważyć zwłaszcza w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.</p> <p>Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia triazolamu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
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 zmniejszenie się stężeń bupropionu może wystąpić kilka dni po rozpoczęciu jednoczesnego podawania rytonawiru.
Steroidy	<p>Budezonid Wziewny, do wstrzykiwań lub donosowy flutykazonu propionian Triamcynolon</p> <p>↑ Deksametazon</p> <p>↑ Prednizolon (28%, 9%)</p>	<p>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 jako leku przeciwwirusowego lub jako środka 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 zmniejszenie dawki przez dłuższy czas.</p> <p>Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy 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.</p> <p>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.</p>
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: AIAT = aminotransferaza alaninowa; AUC = pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu

\* Wyniki badań interakcji lekowych przeprowadzonych z produktem leczniczym Paxlovid.

**4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację: Kobiety w wieku rozrodczym:** Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Paxlovid u kobiet w okresie ciąży, 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 produktem leczniczym Paxlovid i w celu zachowania ostrożności przez 7 dni po zakończeniu leczenia tym produktem leczniczym. Stosowanie rytonawiru może zmniejszać skuteczność złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Pacjentkom stosującym złożone hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić stosowanie innej skutecznej metody

antykonpcji lub dodatkowej mechanicznej metody antykonpcji podczas leczenia produktem leczniczym Paxlovid oraz do jednego cyklu miesiÄczkowego po zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Paxlovid (patrz punkt 4.5). **ciÄga:** Brak danych dotyczÄcych stosowania produktu leczniczego Paxlovid u kobiet w okresie ciÄgi. Nie wykazano szkodliwego wplywu nirmatrelwiru na morfologiÄ plodu ani zywotnoÅÄ zarodka i plodu po Äadnej dawce testowanej w badaniach toksycznego wplywu na rozwÅiÄ zarodka i plodu u szczurÅw i krÅlikÅw, chociaÅ u krÅlikÅw obserwowano zmniejszonÄ masÄ ciÄła plodu (patrz punkt 5.3). U duÅej liczby kobiet naraÅonych na dziaÅanie rytonawiru w okresie ciÄgi nie stwierdzono zwiÄkszenia czÄstoÅci wystÄpowania wad wrodzonych w porÅwaniu do czÄstoÅci stwierdzonych w populacyjnych systemach nadzorujÄcych wystÄpowanie wrodzonych wad rozwojowych. Badania dotyczÄce rytonawiru prowadzone na zwierzÄtach wykazaÅy szkodliwy wplyw na reprodukcjiÄ (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Paxlovid nie jest zalecany do stosowania w okresie ciÄgi oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujÄcych antykonpcji, chyba Åe stan kliniczny kobiety wymaga leczenia produktem leczniczym Paxlovid. **Karmienie piÄsiÄ:** Brak danych dotyczÄcych stosowania produktu leczniczego Paxlovid u kobiet karmijÄcych piÄsiÄ. Nie wiadomo, czy nirmatrelwir jest obecny w mleku ludzkim bÄdÅ zwierzÄcym, ani czy wywiera jakikolwiek wplyw na organizm noworodkÅw/dzieci karmionych piÄsiÄ lub na laktacjÄ. Ograniczone opublikowane dane wskazujÄ, Åe rytonawir przenika do mleka ludzkiego. Brak danych dotyczÄcych wplywu rytonawiru na noworodka/dzieci karmione piÄsiÄ lub na laktacjÄ. Nie moÅna wykluczyÄ zagroÅenia dla noworodkÅw/dzieci. Podczas leczenia produktem leczniczym Paxlovid i w celu zachowania ostroÅnoÅci przez 7 dni po zakoÅczeniu leczenia tym produktem naleÅy przerwaÄ karmienie piÄsiÄ. **ÅlodnoÅÄ:** Brak danych dotyczÄcych wplywu produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir i rytonawir) lub rytonawiru w monoterapii na ÅlodnoÅÄ u ludzi. ZarÅwno nirmatrelwir, jak i rytonawir badane oddzielnie nie wplywaly na ÅlodnoÅÄ u szczurÅw (patrz punkt 5.3). **4.7 Wplyw na zdolnoÅÄ prowadzenia pojazdÅw i obsÅugiwanie maszyn:** Oczekuje siÄ, Åe Paxlovid nie bÄdzie miaÅ wplywu na zdolnoÅÄ prowadzenia pojazdÅw i obsÅugiwanie maszyn. **4.8 DziaÅania niepoÅÄdane:** Podsumowanie profilu bezpieczeÅstwa stosowania: NajczÄÅtÅszymi dziaÅaniami niepoÅÄdanymi zgÅszanymi podczas stosowania produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir 300 mg + rytonawir 100 mg) co 12 godzin przez 5 dni i w okresie 34 dni po podaniu pierwszej dawki byly: zaburzenia smaku (5,6%), biegunka (3,1%), bÅl Ålowy (1,4%) i wymioty (1,1%). **Tabelaryczne podsumowanie dziaÅañ niepoÅÄdanych:** DziaÅania niepoÅÄdane wymieniono w Tabeli 2 wedÅug klasyfikacji ukÅadÅw i narÅadÅw oraz czÄstoÅci wystÄpowania. CzÄstoÅci wystÄpowania okreÅlone sÄ w nastÄpujÄcy sposób: bardzo czÄÅto ( $\geq 1/10$ ); czÄÅto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt czÄÅto ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); czÄÅtoÅÄ nieznanÄ (czÄÅtoÅÄ nie moÅe byÄ okreÅlona na podstawie dostÄpnych danych).

**Tabela 2. DziaÅania niepoÅÄdane zwiÄzane ze stosowaniem produktu leczniczego Paxlovid**

Klasyfikacja ukÅadÅw i narÅadÅw	Kategoria czÄstoÅci wystÄpowania	DziaÅania niepoÅÄdane
Zaburzenia ukÅadu immunologicznego	Niezbyt czÄÅto	NadwraÅliwoÅÄ, w tym ÅwiÄd i wysypka
	Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia ukÅadu nerwowego	CzÄÅto	Zaburzenia smaku, bÅl Ålowy
Zaburzenia ÅoÅadka i jelit	CzÄÅto	Biegunka, wymioty, nudnoÅci
	Niezbyt czÄÅto	BÅl brzucha
Zaburzenia ogÅlne i stany w miejscu podania	Rzadko	ZÅe samopoczucie

**ZgÅszanie podejrzewanych dziaÅañ niepoÅÄdanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgÅszanie podejrzewanych dziaÅañ niepoÅÄdanych. UmoÅliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyÅci do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby naleÅÄce do fachowego personelu medycznego powinny zgÅszÄ wszelkie podejrzewane dziaÅania niepoÅÄdane za poÅrednictwem Departamentu Monitorowania NiepoÅÄdanych DziaÅañ ProduktÅw Leczniczych UrzÄdu Rejestracji ProduktÅw Leczniczych, WyrobÅw Medycznych i ProduktÅw BiÅbiocytycznych: Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

**4.9 Przedawkowanie:** PostÄpowanie w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Paxlovid powinno polegaÄ na ogÅlonym leczeniu podtrzymujÄcym, w tym monitorowaniu czynnoÅci Åyciowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Paxlovid. **5. WÅÅAĆCIWOÅCI FARMAKOLOGICZNE:** **5.1 WÅÅAĆCIWOÅCI FARMAKODYNAMICZNE:** Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogÅlne; inhibitor proteazy, kod ATC: J05AE30. Mechanizm dziaÅania: Nirmatrelwir jest peptydomimetycznym inhibitorem gÅwnej proteazy (Mpro) wirusa SARS-CoV-2, okreÅlanej rÅwnieÅ jako proteaza 3CLpro (ang. *3C-like protease*) lub proteaza nsp5. Hamowanie proteazy Mpro wirusa SARS-CoV-2 uniemoÅliwia przetwarzanie prekursorÅw poliproteinowych, co zapobiega replikacji wirusa. Mechanizm dziaÅania rytonawiru polega na hamowaniu metabolizmu nirmatrelwiru, w którym poÅredniczy CYP3A, zapewniajÄc w ten sposób zwiÄkszone ÅteÅenie nirmatrelwiru w osoczu. **AktywnoÅÄ przeciwwirusowa:** Nirmatrelwir wykazywaÅ aktywnoÅÄ przeciwwirusowÄ wobec zakaÅenia wirusem SARS-CoV-2 komÅrek dNHBE, pierwotnych ludzkich linii komÅrkowych nabÅonka pÅcherzykÅw Ålucnych (wartoÅÄ  $EC_{50}$  wynosÄcÄ 61,8 nM, a wartoÅÄ  $EC_{90}$  wynosÄcÄ 181 nM) po 3 dniach od ekspozycji na lek. Nirmatrelwir wykazywaÅ aktywnoÅÄ przeciwwirusowÄ w hodowli komÅrkowej (przy czym wartoÅci  $EC_{50}$  mieÅiÅy siÄ w niskim zakresie nanomolowym  $\leq 3$ -krotnoÅci w odniesieniu do izolatu USA-WA1/2020) wzÅledem izolatÅw SARS-CoV-2 zaliczajÄcych siÄ do nastÄpujÄcych wariantÅw: Alfa (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) oraz Omikron (B.1.1.529). Wariant Beta (B.1.351) byÅ najmniej wraÅliwym testowanym wariantem – wykazywaÅ okoÅo 3,3-krotnie zmniejszonÄ wraÅliwoÅÄ w porÅwaniu z izolatem USA-WA1/2020. **OpornoÅÄ:** Nie ma aktualnie dostÄpnych danych dotyczÄcych opornoÅci przeciwwirusowej na nirmatrelwir w odniesieniu do wirusa SARS-CoV-2. Nie ukoÅczono badaÅ oceniajÄcych selekcyjÄ opornoÅci na nirmatrelwir w odniesieniu do wirusa SARS-CoV-2 ani w hodowÅach komÅrkowych, ani w badaniach klinicznych. DostÄpne sÄ wyÅlÄcznie dane pochodzÄce z badania selekcyjÄ opornoÅci przeprowadzonego w warunkach *in vitro* z zastosowaniem proteazy Mpro mysiego wirusa zapalenia wÄtroby (MHV). Wyniki tego badania wykazaÅy 4,4- do 5-krotne zmniejszenie wraÅliwoÅci na nirmatrelwir w odniesieniu do zmutowanych wirusÅw z 5 mutacjami (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) w proteazie MHV-Mpro po wykonaniu 10 pasayÅ w hodowli komÅrkowej. Znaczenie tej obserwacji w odniesieniu do wirusa SARS-CoV-2 jest nieznane. **SkutecznoÅÄ kliniczna:** SkutecznoÅÄ produktu leczniczego Paxlovid okreÅlono na podstawie danych pochodzÄcych z analizy okresowej i uzuÅelniajÄcej analizy koÅcowej przeprowadzonej podczas randomizowanego badania fazy III/IIi EPIC-HR, prowadzonego metodÄ podwÅojnie Ålepej próby, z grupÄ kontrolnÄ otrzymujÄcÄ placebo, w którym uczestniczyÅy niehospitalizowane osoby dorosÅe z potwierdzonym laboratoryjnie objawowym zakaÅeniem wirusem SARS-CoV-2. Osoby kwalifikujÄce siÄ do udziaÅu w tym badaniu byly w wieku 18 lat i powyÅej i wystÄpowal w nich co najmniej jeden z nastÄpujÄcych czynnikÅw ryzyka progresji do ciÄÅkiej postaci choroby: cukrzyca, nadwaga (BMI > 25), przewlekÅa choroba Åluc (w tym astma), przewlekÅa choroba nerek, palenie tytoniu, choroba immunosupresyjna lub leczenie immunosupresyjne, choroba ukÅadu krÄżenia, nadciÅnienie tÄtnicze, niedokrwiÅtoÅÄ sierpowatokrwiÅkowa, zaburzenia neurorozwojowe, czynniki nowotÅur, zaleÅnoÅÄ od medycznych rozwiÄzÅñ technologicznych albo, niezaleÅnie od chorÅb wspÅlistniejÄcych w wywiadzie, wiek 60 lat i powyÅej. Do badania wÅÄczono uczestnikÅw, u których od momentu wystÄpienia objawÅw COVID-19 upÅynÄÅo  $\leq 5$  dni. Z badania wykluczono osoby, ktÅre wczeÅniej przebyÅy COVID-19, oraz osoby zaszczepione. UczestnikÅw randomizowano (w stosunku 1:1) do grupy otrzymujÄcej produkt leczniczy Paxlovid (nirmatrelwir w dawce 300 mg w skoÅarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg) albo do grupy otrzymujÄcej placebo w postaci doustnej, podawane co 12 godzin przez 5 dni. PierwszorÅedowym punktem koÅcowym w ocenie skutecznoÅci byÅ odsetek uczestnikÅw, ktÅrzy wymagali hospitalizacji w zwiÄzku z COVID-19 lub u których wystÄpiÅ zgon z dowolnej przyczyny do 28. dnia wÅÄcznie. AnalizÄ przeprowadzono w populacji poddanej zmodyfikowanej analizie zgodnej z intencjÄ leczenia (ang. *modified intent-to-treat*, mITT) [u wszystkich uczestnikÅw leczenie zostaÅo rozpoczÄte w ciÄgu  $\leq 3$  dni od wystÄpienia objawÅw i zaden z nich na poczÄtku badania nie przyjmowaÅ 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  $\leq 5$  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  $\leq 5$  dni od wystąpienia objawów). Łącznie 2246 uczestników zrandomizowano do grupy leczonej produktem leczniczym Paxlovid lub do grupy przyjmującej placebo. Na początku badania średni wiek wynosił 46 lat; przy czym 13% uczestników było w wieku 65 lat i starszych (3% było w wieku 75 lat i starszych); 51% stanowili mężczyźni, 72% było rasy białej, 5% było rasy czarnej, 14% stanowili Azjaci, a 45% Latynosi; u 66% uczestników upłynęło  $\leq 3$  dni od wystąpienia objawów przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; u 81% uczestników BMI wynosił  $\geq 25$  kg mc./m<sup>2</sup> (u 37% wskaźnik BMI wynosił  $\geq 30$  kg mc./m<sup>2</sup>); u 12% uczestników występowała cukrzyca; mniej niż 1% badanej populacji miało niedobory odporności; u 47% uczestników uzyskano wynik ujemny w teście serologicznym na początku badania, a u 51% uzyskano wynik dodatni w teście serologicznym. Średnie (SD) wyjściowe miano wirusa wynosiło 4,63 log<sub>10</sub> kopii/ml (2,87); u 26% uczestników wyjściowe miano wirusa wynosiło  $> 10^7$  (kopii/ml); 6,2% 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. Pierwotnym wariantem SARS-CoV-2 w obu ramionach leczenia była Delta (98%), głównie kład 21J (na podstawie analizy okresowej). 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 774 uczestników w populacji poddanej analizie mITT. Szacowane zmniejszenie ryzyka wyniosło -6,3% przy nieskorygowanym 95% CI (-9,0%; -3,6%) i 95% CI (-10,61%; -2,02%) przy dostosowaniu do wielokrotności. Wartość *p* w teście dwustronnym wyniosła  $< 0,0001$  przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 0,002. W Tabeli 3 przedstawiono wyniki dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego w populacji poddanej analizie mITT1 dla pełnego zestawu danych po zakończeniu badania.

**Tabela 3. 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 przeciwciała monoklonalnego stosowanego w leczeniu COVID-19 (populacja poddawana analizie mITT1)**

	Paxlovid (N = 1039)	Placebo (N = 1046)
Pacjenci, którzy wymagali hospitalizacji lub u których wystąpił zgon z dowolnej przyczyny do 28. dnia włącznie w związku z występowaniem COVID-19		
n (%)	8 (0,8%)	66 (6,3%)
Zmniejszenie w stosunku do placebo <sup>a</sup> [95% CI], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Śmiertelność z dowolnej przyczyny do 28. dnia włącznie, %	0	12 (1,1%)

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*)

a. 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 osoby, które nie wymagały hospitalizacji, i u których nie wystąpił zgon do 28. dnia włącznie, były oceniane w momencie zakończenia badania.

Szacowane zmniejszenie ryzyka wyniosło -5,8% przy 95% CI (7,8%; 3,8%) u uczestników, którzy otrzymali lek w ciągu 3 dni od wystąpienia objawów i -5,2% przy 95% CI (-7,9%; -2,5%) 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 1379 uczestników. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wyniosła 5/697 (0,72%) w grupie leczonej produktem leczniczym Paxlovid i 44/682 (6,45%) w grupie otrzymującej placebo.

**Tabela 4. Progresa 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 = 1039	N = 1046
Ujemny wynik badania serologicznego	n = 487	n = 505
Pacjenci wymagający hospitalizacji lub u których doszło do zgonu <sup>a</sup> (%)	7 (1,4%)	58 (11,5%)
Szacunkowy odsetek w okresie 28 dni [95% CI], %		
Zmniejszenie względem placebo [95% CI]	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Wartość <i>p</i>	-10,25 (-13,28; -7,21) <i>p</i> < 0,0001	
Dodatni wynik badania serologicznego	n = 540	n = 528
Pacjenci wymagający hospitalizacji lub u których doszło do zgonu <sup>a</sup> (%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)
Szacunkowy odsetek w okresie 28 dni [95% CI], %		
Zmniejszenie względem placebo [95% CI]	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Wartość <i>p</i>	-1,34 (-2,45; -0,23) <i>p</i> = 0,0180	

Skróty: CI = przedział ufności; mITT = zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia.

Wszyscy uczestnicy losowo przydzieleni do udziału w badaniu, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku i którzy na wycieczce początkowej nie otrzymali ani nie oczekiwano, że mają otrzymać leczenie przeciwciałem monoklonalnym w stosowanym w leczeniu COVID-19, oraz u których leczenie rozpoczęło w okresie  $\leq 5$  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 w odsetkach w 2 grupach terapeutycznych oraz jej 95% przedział ufności przedstawiono na podstawie przybliżenia normalnego rozkładu danych.

a. Hospitalizacja związana z COVID-19 lub zgón z dowolnej przyczyny.

Wyniki dotyczące skuteczności w mITT1 były zgodne we wszystkich podgrupach uczestników, w tym niezależnie od wieku ( $\geq 65$  lat) i BMI (BMI  $> 25$  i BMI  $> 30$ ) oraz cukrzycy. Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana. Dzieci i młodzież: 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. Rytonawir jest podawany z nirmatrelwirem jako lek nasilający właściwości farmakokinetyczne, co skutkuje wyższymi stężeniami ogólnoustrojowymi 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  $\mu\text{g/ml}$  i 23,01  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ . 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  $\mu\text{g/ml}$  i 3,60  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ . 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 nieznacznie zwiększało ekspozycję na nirmatrelwir (zwiększenie średniej wartości  $C_{max}$  o około 15% i zwiększenie średniej wartości  $AUC_{inf}$  o 1,6%) w stosunku do podawania na czczo nirmatrelwiru w postaci zawiesiny w skojarzeniu z rytonawirem 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 wydalanie 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: 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. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: W porównaniu ze zdrowymi osobami bez zaburzeń czynności nerek z grupy kontrolnej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek wartości  $C_{max}$  i  $AUC$  nirmatrelwiru były odpowiednio o 30% i 24% większe, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek – o 38% i 87% większe, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek – o 48% i 204% większe. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Nie zaobserwowano znaczących różnic we właściwościach farmakokinetycznych nirmatrelwiru u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej bez zaburzeń czynności wątroby. Skorygowano stężenie średniej geometrycznej (90% CI) wartości  $AUC_{inf}$  i  $C_{max}$  nirmatrelwiru, porównując 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. 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 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, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 i OCT2. Istnieje możliwość, że nirmatrelwir hamuje MDR1, MATE1, OCT1 i OATP1B1 w stężeniach istotnych klinicznie. **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 ( $AUC_{0-24}$ ) 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 zalezione było zmian u psów. Wyniki badań ultrastrukturalnych sugerują, że zmiany w siatkówce mogą być wtórne do fosfolipidowy. 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 stearylofumaran. Otoczka tabletki: hydroksypropylometyloceluloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), glikol polietylenowy (E1521), żelaza tlenek czerwony (E172). Rytonawir tabletki powlekane: Rdzeń tabletki: Kopowidon, sorbitanu laurynian, krzemionka koloidalna bezwodna (E551), wapnia wodorofosforan bezwodny, sodu stearylofumaran. Otoczka tabletki: Hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), makrogol (E1521), hydroksypropyloceluloza (E463), talk (E553b), krzemionka koloidalna bezwodna (E551), polisorbitat 80 (E433). **6.2 Niezgodności farmaceutyczne:** Nie dotyczy. **6.3 Okres ważności:** 18 miesięcy. **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania:** Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania:** Blistry z folii OPA/Al/PVC zawierające 30 tabletek. Paxlovid jest dostępny w pudełkach tekturowych, w których znajduje się 5 blistrów z dawką dobową, zawierających 30 tabletek. Każdy blister z dawką dobową zawiera 4 tabletki nirmatrelwiru i 2 tabletki rytonawiru (dawki na rano i wieczór). **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania:** Bez specjalnych wymagań dotyczących 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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** EU/1/22/1625/001. **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:** 22.12.2022. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Rp – lek wydawany na receptę



Pfizer Polska Sp. z o.o.  
02-092 Warszawa, Polska, ul. Żwirki i Wigury 16B  
tel.: +48 (22) 335 61 00, fax: +48 (22) 335 61 11  
[www.pfizer.com.pl](http://www.pfizer.com.pl)