

▼ 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 tabletki powlekana zawiera 150 mg PF-07321332*.

Każda biała tabletki powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.

* PF-07321332 jest substancją o nazwie chemicznej

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyjano-2-((3S)-2-oksopirolidyn-3-ylo)etylo)-3-((2S)-3,3-dimetylo-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoilo)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksyamid.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda różowa tabletki powlekana po 150 mg PF-07321332 zawiera 176 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

PF-07321332

Tabletki 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

Tabletki 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. SZCZEGÓLWE 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) PF-07321332 oraz 100 mg (jedna tabletki 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 ≥ 60 do < 90 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min) dawkę produktu leczniczego Paxlovid należy zmniejszyć do 150 mg PF-07321332 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 PF-07321332 i jedną tabletkę rytonawiru.

Dlatego pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy ostrzec, że co 12 godzin należy przyjmować tylko jedną tabletkę PF-07321332 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 z leczeniem 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.

PF-07321332 musi być podawany jednocześnie z rytonawirem. Nieprawidłowe podawanie PF-07321332 z rytonawirem spowoduje, że stężenie PF-07321332 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 substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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.

Produkty lecznicze będące silnymi induktorami CYP3A, w przypadku których znaczne zmniejszenie stężeń PF-07321332 i rytonawiru w osoczu może prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej i powstania oporności na leczenie.

Nie można rozpocząć podawania produktu leczniczego Paxlovid bezpośrednio po zakończeniu stosowania któregośkolwiek z poniższych produktów leczniczych ze względu na opóźnione działanie ostatnio odstawionego induktora CYP3A (patrz punkt 4.5).

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.

- Antagonista receptorów α_1 -adrenergicznych: alfuzosyna
- Leki przeciwbólowe: petydyna, piroksykam, propoksyfen
- Lek przeciwdławicowy: ranolazyna
- Leki przeciwnowotworowe: neratynib, wenetoklaks
- Leki przeciwarrytmiczne: amiodaron, beprydyl, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna
- Antybiotyki: kwas fusydowy, ryfampicyna
- Leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina
- Lek przeciw dnie moczanowej: kolchicyna
- Leki przeciwhistaminowe: astemizol, terfenadyna
- Leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne: lurazydon, pimozyd, klozapina, kwetiapina
- Po pochodne alkaloidów sporyszu: dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina
- Leki pobudzające perystaltykę: cyzapryd
- Produkty ziołowe: ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)
- Leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi:
 - Inhibitory reduktazy HMG-CoA: lowastatyna, symwastatyna
 - Inhibitor mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (MTTP): lomitapid
- Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5): awanafil, syldenafil, wardenafil
- Leki uspokajające, leki nasenne: klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie, triazolam

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko ciężkich działań niepożądanych z powodu interakcji z innymi produktami leczniczymi

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.

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,
- utratę działania terapeutycznego produktu leczniczego Paxlovid i możliwy rozwój oporności wirusowej.

W tabeli 1 wyszczególniono produkty lecznicze, które są przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania z PF-07321332 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.

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 toksycnością. 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 żółtaczkę. 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 PF-07321332 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 PF-07321332 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 tabletką PF-07321332 i każda tabletką 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

Paxlovid (PF-07321332 i rytonawir) jest inhibitorem CYP3A i może zwiększać stężenie w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP3A. Wydaje się, że produkty lecznicze, które są w znacznym stopniu metabolizowane przez CYP3A i podlegają nasilonemu metabolizmowi pierwszego przejścia, są najbardziej podatne na znacznie zwiększone narażenie, podczas jednoczesnego podawania z PF-07321332 i rytonawirem. W związku z tym przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie PF-07321332 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).

Rytonawir wykazuje wysokie powinowactwo do kilku izoenzymów cytochromu P450 (CYP) i może hamować utlenianie w następującej kolejności: CYP3A4 > CYP2D6. Rytonawir wykazuje również duże powinowactwo do glikoproteiny P (P-gp) i może hamować to białko transportujące. Rytonawir 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.

Jednoczesne podawanie innych substratów CYP3A4, które mogą prowadzić do potencjalnie istotnych interakcji (patrz Tabela 1), należy rozważać wyłącznie w sytuacji, gdy korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.

PF-07321332 i rytonawir są substratami CYP3A, dlatego produkty lecznicze indukujące CYP3A mogą zmniejszać stężenie PF-07321332 i rytonawiru w osoczu oraz osłabiać działanie lecznicze produktu leczniczego Paxlovid.

Stosując Paxlovid, **należy wziąć pod uwagę** interakcje lekowe dotyczące rytonawiru stosowanego w przewlekłym zakażeniu HIV (pierwotnie 600 mg dwa razy na dobę jako produkt przeciwwirusowy i obecnie 100 mg dwa razy na dobę jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne z lekami przeciwwirusowymi). Przyszłe badania mogą umożliwić dostosowanie zaleceń dotyczących interakcji lekowych w zakresie 5-dniowego okresu trwania leczenia produktem leczniczym Paxlovid.

Produkty lecznicze wymienione w Tabeli 1 nie stanowią wyczerpującej listy wszystkich możliwych produktów leczniczych, które są przeciwwskazane lub mogą wchodzić w interakcje z PF-07321332 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_{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).
Pochodne amfetaminy	↑ Amfetamina	Rytonawir podawany jako lek przeciwwirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia amfetaminy i jej pochodnych. Zaleca się dokładne monitorowanie działań niepożądanych,

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		gdy leki te są podawane jednocześnie z produktem leczniczym Paxlovid.
Leki przeciwbólowe	<p>↑Buprenorfina (57%, 77%), ↑Norbuprenorfina (33%, 108%)</p> <p>↑Petydyna, ↑Piroksykam, ↑Propoksyfen</p> <p>↑Fentanyl</p> <p>↓Metadon (36%, 38%)</p> <p>↓Morfina</p>	<p>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.</p> <p>Zwiększenie stężeń norpetydyny, piroksykamu i propoksyfenu w osoczu może powodować ciężką depresję oddechową lub zaburzenia hematologiczne i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>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.</p> <p>Może być konieczne zwiększenie dawki metadonu podczas jednoczesnego podawania z rytonawirem stosowanym 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.</p> <p>Stężenie morfiny może być zmniejszone ze względu na indukcję procesu sprzęgania z kwasem glukuronowym przez podawany jednocześnie rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.</p>
Lek przeciwdławicowy	↑Ranolazyna	Ze względu na hamowanie przez rytonawir CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężenia ranolazyny.

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		Równoczesne podawanie ranolazyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Leki przeciwartmyczne	<p>↑Amiodaron ↑Beprydyl ↑Dronedaron, ↑Enkainid, ↑Flekainid, ↑Propafenon, ↑Chinidyna</p> <p>↑Digoksyna</p>	<p>Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu oraz chinidyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>Ta interakcja może być spowodowana modyfikacją przez rytonawir, stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, wpływu digoksyny następującego z udziałem glikoproteiny P.</p>
Lek przeciwastmatyczny	↓Teofilina (43%, 32%)	Może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny podczas jednoczesnego podawania z rytonawirem, ze względu na indukcję CYP1A2.
Leki przeciwnowotworowe	<p>↑Afatynib</p> <p>↑Abemacyklib</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
	↑Apalutamid	Apalutamid jest umiarkowanym do silnego induktorem CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na PF-07321332 i rytonawir, i może spowodować potencjalną 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 nie jest zalecane.
	↑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, ↑Nilotynib, ↑Winkrystyna, ↑Winblastyna	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	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.
	↑Fostamatynib	Jednoczesne podawanie fostamatynibu z rytonawirem może zwiększać ekspozycję na metabolit fostamatynibu

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		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.
	↑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 o co najmniej 75%, jeśli jest stosowany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A (instrukcje dotyczące dawkowania, patrz

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu).
Leki przeciwzakrzepowe	<p>↑Rywaroksaban (153%, 53%)</p> <p>↑Worapaksar</p> <p>Warfaryna ↑↓S-Warfaryna (9%, 9%), ↓↔R-Warfaryna (33%)</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 rytonawiru u pacjentów otrzymujących rywaroksaban.</p> <p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir. Nie zaleca się jednoczesnego podawania worapaksaru z produktem leczniczym Paxlovid (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla worapaksaru).</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 krzepliwości podczas jednoczesnego podawania warfaryny z rytonawirem.</p>
Leki przeciwdrgawkowe	<p>Karbamazepina, Fenobarbital, Fenytoina</p> <p>↓Dywalproeks, Lamotrygina, Fenytoina</p>	<p>Karbamazepina, fenobarbital i fenytoina są silnymi induktorami CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na PF-07321332 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</p>

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		leki te są podawane jednocześnie z rytonawirem. Fenytoina może zmniejszać stężenie rytonawiru w surowicy.
Leki przeciwdepresyjne	<p>↑Amitryptylina, Fluoksetyna, Imipramina, Nortryptylina, Paroksetyna, Sertralina</p> <p>↑Dezypramina (145%, 22%)</p>	<p>Rytonawir podawany 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 (patrz punkt 4.4).</p> <p>Wartości AUC i C_{max} 2-hydroksymetabolitu zmniejszyły się odpowiednio o 15% i 67%. Zaleca się zmniejszenie dawki dezypraminy w przypadku jednoczesnego stosowania z rytonawirem.</p>
Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej	↑Kolchicyna	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 przeciwhistaminowe	<p>↑Astemizol</p> <p>↑Terfenadyna</p>	Zwiększenie stężeń astemizolu i terfenadyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych zaburzeń rytmu serca wywołanych przez te leki i dlatego jednoczesne stosowanie z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	↑Feksofenadyna	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne może modyfikować wpływ feksofenadyny, następujący z udziałem glikoproteiny P, powodując zwiększenie stężenia feksofenadyny.

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
	↑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.
Leki przeciwzakaźne	↑Ryfabutyna (4-krotnie, 2,5-krotnie), ↑Metabolit 25- <i>O</i> -deacetyloryfabutyny (38-krotnie, 16-krotnie)	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.
	↓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.
	↑Ketokonazol (3,4-krotnie, 55%)	Rytonawir hamuje metabolizm ketokonazolu, w którym pośredniczy CYP3A. Ze względu na zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki ketokonazolu podczas jednoczesnego stosowania z rytonawirem.
	↑Itrakonazol ^a , ↑Erytromycyna	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia itrakonazolu i erytromycyny w osoczu. W przypadku jednoczesnego stosowania erytromycyny lub itrakonazolu z rytonawirem zaleca się uważne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych.
	↓Atowakwon	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne indukuje sprzężanie z kwasem glukuronowym, i dlatego oczekuje się, że zmniejszy stężenie atowakwonu w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania atowakwonu z rytonawirem

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
	<p>↑Bedakilina</p> <p>Delamanid</p> <p>↑Klarytromycyna (77%, 31%), ↓Metabolit 14-OH klarytromycyny (100%, 99%)</p>	<p>zaleca się uważne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego.</p> <p>Nie wykonano 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>Nie przeprowadzono badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników badaniu interakcji delamanidu podawanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę i lopinawiru/rytonawiru w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę przez 14 dni, ekspozycja na metabolit delamanidu DM-6705 zwiększyła się o 30%. Ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc związane z metabolitem DM-6705, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne stosowanie delamanidu z rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).</p> <p>Ze względu na szeroki 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</p>

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
	<p>Sulfametoksazol z trimetoprimem</p> <p>↑Kwas fusydowy</p> <p>Ryfampicyna</p>	<p>należy zmniejszyć o 50%, u pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min dawkę należy zmniejszyć o 75%.</p> <p>Nie ma konieczności zmiany dawki sulfametoksazolu podawanego z trimetoprimem podczas jednoczesnego leczenia rytonawirem.</p> <p>Jednoczesne podawanie rytonawiru spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń zarówno kwasu fusydowego, jak i rytonawiru w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na PF-07321332 i rytonawir i potencjalnej utraty odpowiedzi wirusologicznej. Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
Leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV	<p>↑Efawirenz (21%)</p> <p>↑Marawirok (161%, 28%)</p> <p>↓Raltegrawir (16%, 1%)</p>	<p>W przypadku jednoczesnego podawania efawirenz z rytonawirem obserwowano większą częstość występowania działań niepożądanych (np. zawroty głowy, nudności, parestezje) i nieprawidłowe wyniki 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>

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
	↓Zydowudyna (25%, NO)	Rytonawir może indukować sprzężanie zydowudyny z kwasem glukuronowym, powodując niewielkie zmniejszenie stężenia zydowudyny. Zmiana dawki nie jest konieczna.
Leki stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C	↑Glekaprewir/pibrentaswir	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P, BCRP i OATP1B przez rytonawir. Jednoczesne stosowanie glekaprewiru/pibrentaswiru z produktem leczniczym Paxlovid nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko zwiększenia aktywności AlAT w związku ze zwiększoną ekspozycją na glekaprewir.
Leki przeciwpsychotyczne	↑Klozapina, ↑Pimozyd ↑Haloperydol, ↑Rysperydon, ↑Tiorydazyna ↑Lurazydon ↑Kwetiapina	Jednoczesne stosowanie z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia klozapiny lub pimozydu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). 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 przeciwretrowirusowym. Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężenia lurazydonu. Jednoczesne stosowanie z lurazydonem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). 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).
Agonista receptorów β ₂ -adrenergicznych (długo działający)	↑Salmeterol	Rytonawir hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się znacznego zwiększenia stężenia salmeterolu w osoczu. Nie zaleca się zatem jednoczesnego stosowania.

Tabela 1. 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 kanału wapniowego	↑Amlodypina, ↑Diltiazem, ↑Nifedypina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia antagonistów kanału wapniowego w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te są podawane jednocześnie z rytonawirem.
Antagoniści endoteliny	↑Bozentan ↑Riocyguat	Jednoczesne stosowanie bozentanu i rytonawiru może zwiększać w stanie stacjonarnym stężenie maksymalne bozentanu (C _{max}) i AUC. Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Nie zaleca się jednoczesnego podawania riocyguatu z produktem leczniczym Paxlovid (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla riocyguatu).
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 PF-07321332 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 przeciwwretrowirusowy lub jako środek

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		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 przeciwretrowirusowy, 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 przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Rytonawir prawdopodobnie zmieni profil krwawienia macicznego i zmniejszy skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estradiol.
Leki immunosupresyjne	↑Cyklosporyna, ↑Takrolimus, ↑Ewerolimus	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia cyklosporyny, takrolimusu lub ewerolimusu w osoczu.

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te są podawane jednocześnie z rytonawirem.
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 (PDE5)	<p>↑Awanafil (13-krotnie, 2,4-krotnie)</p> <p>↑Syldenafil (11-krotnie, 4-krotnie)</p> <p>↑Tadalafil (124%, ↔)</p> <p>↑Wardenafil (49-krotnie, 13-krotnie)</p>	<p>Jednoczesne stosowanie awanafilu z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania syldenafilu w leczeniu zaburzeń erekcji z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne i w żadnym przypadku dawka syldenafilu nie może być większa niż 25 mg w ciągu 48 godzin. Jednoczesne stosowanie syldenafilu z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).</p> <p>Podczas podawania tadalafilu, stosowanego w leczeniu zaburzeń erekcji, jednocześnie z rytonawirem, stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, należy zachować ostrożność i podawać go w zmniejszonych dawkach, nie większych niż 10 mg tadalafilu co 72 godziny i dokładnie obserwować, czy nie występują działania niepożądane.</p> <p>Jednoczesne stosowanie wardenafilu z produktem leczniczym Paxlovid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
Leki uspokajające, leki nasenne	<p>↑Klorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam,</p> <p>↑Midazolam podawany doustnie i pozajelitowo</p> <p>↑Triazolam (> 20-krotnie, 87%)</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 produktu leczniczego Paxlovid nie należy stosować jednocześnie z midazolamem podawanym doustnie (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>

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
	<p>↓Petydyna (62%, 59%), ↑Metabolit norpetydyny (47%, 87%)</p> <p>↑Alprazolam (2,5-krotnie, ↔)</p> <p>↑Buspiron</p>	<p>Stosowanie petydyny i rytonawiru jest przeciwwskazane ze względu na zwiększenie stężenia metabolitu — norpetydyny, który działa zarówno przeciwbólowo, jak i pobudzająco na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Zwiększone stężenia norpetydyny mogą zwiększyć ryzyko działania na ośrodkowy układ nerwowy (np. napady padaczkowe) (patrz punkt 4.3).</p> <p>Po rozpoczęciu stosowania rytonawiru metabolizm alprazolamu ulega zahamowaniu. Należy zachować ostrożność podczas pierwszych kilku dni podawania alprazolamu w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, zanim nastąpi indukcja metabolizmu alprazolamu.</p> <p>Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenie buspironu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy buspiron podawany jest jednocześnie z rytonawirem.</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

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
		(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	<p>Wziewny, do wstrzykiwań lub donosowy flutykazonu propionian, Budezonid, Triamcynolon</p> <p>↑Deksametazon</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 przeciwretrowirusowego 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 zmniejszanie dawki przez dłuższy czas.</p> <p>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.</p>

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji		
Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze należące do tej grupy (zmiana AUC, zmiana C_{max})	Uzasadnienie kliniczne
	↑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.
Skróty: ALAT = aminotransferaza alaninowa; AUC = pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu NO = nie obliczono		

Wpływ innych produktów leczniczych na PF-07321332

Jednoczesne wielokrotne doustne podawanie itrakonazolu w dawce 200 mg powodowało zwiększenie AUC_{tau} i C_{max} PF-07321332. Współczynniki skorygowanych średnich geometrycznych (90% CI) dla AUC_{tau} i C_{max} PF-07321332 wynosiły odpowiednio 138,82% (129,25%; 149,11%) i 118,57% (112,50%; 124,97%) w przypadku stosowania PF-07321332/rytonawiru jednocześnie z itrakonazolem podawanym wielokrotnie w porównaniu ze stosowaniem PF-07321332/rytonawiru w monoterapii.

Jednoczesne wielokrotne doustne podawanie karbamazepiny w dawce 300 mg powodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} PF-07321332. Współczynnik skorygowanych średnich geometrycznych dla AUC_{inf} i C_{max} PF-07321332 (90% CI) wynosiły odpowiednio 44,50% (90% CI: 33,77%; 58,65%) i 56,82% (90% CI: 47,04%; 68,62%) w przypadku stosowania PF-07321332/rytonawiru 300 mg/100 mg jednocześnie z wielokrotnie podawaną karbamazepiną w postaci doustnej w porównaniu ze stosowaniem PF-07321332/rytonawiru w monoterapii.

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 antykoncepcji lub dodatkowej mechanicznej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Paxlovid oraz do jednego cyklu miesięczkowego po zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Paxlovid (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Paxlovid u kobiet w okresie ciąży.

Nie wykazano szkodliwego wpływu PF-07321332 na morfologię płodu ani żywotność zarodka i płodu po żadnej dawce testowanej w badaniach toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu u szczurów i królików, chociaż u królików obserwowano zmniejszoną masę ciała płodu (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 produktem leczniczym Paxlovid.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Paxlovid u kobiet karmiących piersią.

Nie wiadomo, czy PF-07321332 jest obecny w mleku ludzkim bądź zwierzęcym, ani czy wywiera jakikolwiek wpływ na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią lub na laktację. Ograniczone opublikowane dane wskazują, że rytonawir przenika do mleka ludzkiego. Brak danych dotyczących wpływu rytonawiru na noworodki/dzieci karmione piersią lub na laktację. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem leczniczym Paxlovid i w celu zachowania ostrożności przez 7 dni po zakończeniu leczenia tym produktem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Paxlovid (PF-07321332 i rytonawir) lub rytonawiru w monoterapii na płodność u ludzi. Zarówno PF-07321332, 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 (PF-07321332 300 mg + rytonawir 100 mg) co 12 godzin przez 5 dni i w okresie 34 dni po podaniu ostatniej dawki były: zaburzenia smaku (5,6%), biegunka (3,1%), ból głowy (1,4%) i wymioty (1,1%).

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono w Tabeli 2 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Paxlovid

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zaburzenia smaku, ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, wymioty

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

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 produktu leczniczego Paxlovid.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: {grupa}, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Mechanizm działania

PF-07321332 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 PF-07321332, w którym pośredniczy CYP3A, zapewniając w ten sposób zwiększone stężenie PF-07321332 w osoczu.

Aktywność przeciwwirusowa

PF-07321332 wykazywał aktywność przeciwwirusową wobec zakażenia wirusem SARS-CoV-2 komórek dNHBE, 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. PF-07321332 wykazywał aktywność przeciwwirusową w hodowli komórkowej (przy czym wartości EC_{50} mieściły się w niskim zakresie nanomolowym ≤ 3 -krotności w odniesieniu do izolatu USA-WA1/2020) względem izolatów SARS-CoV-2 zaliczających się do następujących wariantów: 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) był najmniej wrażliwym testowanym wariantem — wykazywał około 3,3-krotnie zmniejszoną wrażliwość w porównaniu z izolatem USA-WA1/2020.

Oporność

Nie ma aktualnie dostępnych danych dotyczących oporności przeciwwirusowej na PF-07321332 w odniesieniu do wirusa SARS-CoV-2. Nie ukończono badań oceniających selekcję oporności na PF-07321332 w odniesieniu do wirusa SARS-CoV-2 ani w hodowlach komórkowych, ani w badaniach klinicznych. Dostępne są wyłącznie dane pochodzące z badania selekcji oporności przeprowadzonego w warunkach *in vitro* z zastosowaniem proteazy Mpro mysiego wirusa zapalenia wątroby (MHV). Wyniki tego badania wykazały 4,4– do 5-krotne zmniejszenie wrażliwości na PF-07321332 w odniesieniu do zmutowanych wirusów z 5 mutacjami (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) w proteazie MHV-Mpro po wykonaniu 10 pasażów w hodowli komórkowej. Znaczenie tej obserwacji w odniesieniu do wirusa SARS-CoV-2 jest nieznane.

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, w którym uczestniczyły niehospitalizowane osoby dorosłe 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), 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 przeżyły COVID-19 oraz osoby zaszczepione.

Uczestników randomizowano (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej produkt leczniczy Paxlovid (PF-07321332 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 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 ≤ 3 dni od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia w ramach badania; u 81% uczestników BMI wynosił ≥ 25 kg mc./m² (u 37% wskaźnik BMI wynosił ≥ 30 kg mc./m²); 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 log₁₀ kopii/ml (2,87); u 26% uczestników wyjściowe miano wirusa wynosiło > 10⁷

(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 ^a [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 ^a (%)	7 (1,4%)	58 (11,5%)
Szacunkowy odsetek w okresie 28 dni [95% CI], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Zmniejszenie względem placebo [95% CI]	-10,25 (-13,28; -7,21)	
Wartość p	p < 0,0001	
Dodatni wynik badania serologicznego	n = 540	n = 528
Pacjenci wymagający hospitalizacji lub u których doszło do zgonu ^a (%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)
Szacunkowy odsetek w okresie 28 dni [95% CI], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Zmniejszenie względem placebo [95% CI]	-1,34 (-2,45; -0,23)	
Wartość p	p = 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 wizycie początkowej nie otrzymali ani nie oczekiwano, że mają otrzymać leczenie przeciwciałem monoklonalnym w stosowanym w leczeniu COVID-19 oraz u których leczenie rozpoczęto 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 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 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.

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 PF-07321332 w skojarzeniu z rytonawirem oceniano w badaniach z udziałem zdrowych uczestników.

Rytonawir jest podawany z PF-07321332 jako lek nasilający właściwości farmakokinetyczne, co skutkuje wyższymi stężeniami ogólnoustrojowymi PF-07321332.

Po podaniu wielokrotnym PF-07321332 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 PF-07321332 w skojarzeniu z rytonawirem w pojedynczej dawce 300 mg + 100 mg, średnia geometryczna C_{max} oraz AUC_{inf} PF-07321332 w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 2,21 $\mu\text{g/ml}$ i 23,01 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. 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 PF-07321332 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 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. 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 PF-07321332 (zwiększenie średniej wartości C_{max} o około 15% i zwiększenie średniej wartości AUC_{last} o 1,6%) w stosunku do podawania na czczo PF-07321332 w postaci zawiesiny w skojarzeniu z rytonawirem w postaci tabletek.

Dystrybucja

PF-07321332 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 PF-07321332 bez jednoczesnego stosowania rytonawiru sugerują, że PF-07321332 jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. PF-07321332 nie hamuje w sposób odwracalny CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ani CYP1A2 w warunkach *in vitro* w stężeniach istotnych klinicznie. PF-07321332 nie jest induktorem ani substratem innych enzymów CYP, innych niż CYP3A, których inhibitorem jest PF 07321332 i rytonawir. Podawanie PF-07321332 z rytonawirem hamuje metabolizm PF-07321332. PF-07321332 w postaci niezmienionej był jedyną obserwowaną cząsteczką związaną z produktem leczniczym w osoczu. Nieznaczną ilość metabolitów powstających w wyniku utleniania obserwowano w kale i w moczu.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazano, że cytochrom P450 3A (CYP3A) jest główną izoformą biorącą udział w metabolizmie rytonawiru, chociaż w tworzeniu metabolitu M-2, powstającego w wyniku utleniania, bierze również udział izoenzym CYP2D6.

Wykazano znaczny wpływ rytonawiru w małych dawkach na właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy (oraz innych produktów metabolizowanych z udziałem CYP3A4), podczas gdy inne inhibitory proteazy mogą wpływać na farmakokinetykę rytonawiru.

Eliminacja

Główną drogą eliminacji PF-07321332, gdy był podawany z rytonawirem, było wydalanie produktu leczniczego w postaci niezmienionej przez nerki. Około 49,6% i 35,3% podanej dawki PF-07321332 wynoszącej 300 mg wykryto odpowiednio w moczu i w kale. PF-07321332 był dominującą cząsteczką związaną z lekiem w wydalinach, z niewielkimi ilościami metabolitów powstających w reakcjach hydrolizy. PF-07321332 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 PF-07321332 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 PF-07321332 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 PF-07321332 u osób 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} PF-07321332, 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 PF-07321332 w skojarzeniu z rytonawirem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Badania interakcji przeprowadzone z zastosowaniem PF-07321332 w skojarzeniu z rytonawirem

Izoenzym CYP3A4 odgrywał główną rolę w procesach metabolizmu tlenowego PF-07321332, gdy PF-07321332 był testowany osobno w mikrosomach wątroby ludzkiej. Rytonawir jest inhibitorem CYP3A i zwiększa stężenie w osoczu PF-07321332 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 PF-07321332.

PF-07321332 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 PF-07321332 może być induktorem CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Na podstawie danych z badań *in vitro* PF-07321332 ma niski potencjał hamowania BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 i OCT2. Istnieje możliwość, że PF-07321332 hamuje MDR1, MATE1, OCT1 i OATP1B1 w stężeniach istotnych klinicznie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono nieklinicznych badań bezpieczeństwa stosowania PF-07321332 w skojarzeniu z rytonawirem.

PF-07321332

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie wykazały ryzyka związanego ze stosowaniem PF-07321332. Nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach wpływu na płodność oraz rozwój zarodka i płodu 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 PF-07321332.

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

PF-07321332 tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna
Sodu stearylofumarany

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 stearylofumarany

Otoczka tabletki:
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (E1521)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Talk (E553b)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

1 rok.

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 blisterów z dawką dobową, zawierających 30 tabletek.

Każdy blister z dawką dobową zawiera 4 tabletki PF-07321332 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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28.01.2022

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