

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paxlovid 150 mg + 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna růžová potahovaná tableta obsahuje 150 mg nirmatrelviru.

Jedna bílá potahovaná tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna růžová 150mg potahovaná tableta nirmatrelviru obsahuje 176 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Nirmatrelvir

Potahovaná tableta (tableta).

Růžová, oválná, o rozměrech přibližně 17,6 mm na délku a 8,6 mm na šířku s vyraženým nápisem „PFE“ na jedné straně a „3CL“ na druhé straně.

Ritonavir

Potahovaná tableta (tableta).

Bílá až téměř bílá tableta ve tvaru tobolky, o rozměrech přibližně 17,1 mm na délku a 9,1 mm na šířku s vyraženým nápisem „H“ na jedné straně a „R9“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Paxlovid je indikován k léčbě onemocnění COVID-19 u dospělých pacientů, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a u kterých je zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19 (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 300 mg nirmatrelviru (dvě 150mg tablety) se 100 mg ritonaviru (jedna 100mg tableta), vše se užívá společně perorálně každých 12 hodin po dobu 5 dnů. Přípravek Paxlovid je nutno podávat co nejdříve po stanovení diagnózy onemocnění COVID-19 a do 5 dnů od nástupu příznaků. Dokončení úplné 5denní léčebné kúry se po zahájení léčby přípravkem Paxlovid doporučuje i v případě, že pacient vyžaduje hospitalizaci kvůli závažnému nebo kritickému průběhu onemocnění COVID-19.

Pokud pacient neužije dávku přípravku Paxlovid do 8 hodin od doby, kdy se obvykle užívá, má ji užít

co nejdříve a dál pokračovat podle normálního dávkovacího schématu. Pokud pacient neužije dávku během více než 8 hodin, nemá vynechanou dávku užít a místo toho musí užít další dávku v obvykle plánovanou dobu. Pacient nemá dávku zdvojnásobovat, aby nahradil vynechanou dávku.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 60$ až < 90 ml/min) není potřeba žádná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 30$ až < 60 ml/min) je nutno dávku přípravku Paxlovid snížit na nirmatrelvir/ritonavir v dávce 150 mg/100 mg každých 12 hodin po dobu 5 dnů, aby se zabránilo nadměrné expozici (tato úprava dávky nebyla klinicky testována). Přípravek Paxlovid nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin [$eGFR < 30$ ml/min, včetně pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin (End Stage Renal Disease, ESRD) podstupujících hemodialýzu] (viz body 4.4 a 5.2).

Důležité upozornění pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin

Blistr určený na jeden den obsahuje dvě oddělené části, z nichž každá obsahuje dvě tablety nirmatrelviru a jednu tabletu ritonaviru odpovídající dennímu podání ve standardní dávce. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin proto mají být upozorněni na skutečnost, že každých 12 hodin mají užít pouze jednu tabletu nirmatrelviru spolu s jednou tabletou ritonaviru.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (Child-Pugh třídy A) nebo středně těžkou (Child-Pugh třídy B) poruchou funkce jater není nutná úprava dávky přípravku Paxlovid. Přípravek Paxlovid nemá být podáván pacientům s těžkou (Child-Pugh třídy C) poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Souběžná léčba s terapií obsahující ritonavir nebo kobicistat

Není třeba žádná úprava dávkování přípravku Paxlovid.

Pacienti s diagnostikovanou infekcí virem lidské imunodeficiencie (HIV) nebo virem hepatitidy C (HCV), kteří podstupují terapii obsahující ritonavir či kobicistat, mají pokračovat v léčbě dle indikace.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Paxlovid nebyly u pacientů mladších 18 let stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Nirmatrelvir musí být podáván souběžně s ritonavirem. Pokud nirmatrelvir nebude podáván souběžně s ritonavirem, bude to mít za následek plazmatické hladiny nirmatrelviru, které nebudou dostatečné k dosažení požadovaného terapeutického účinku.

Přípravek Paxlovid lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Tablety je nutno polykat celé a nemají se žvýkat, dělit ani drtit, protože v současné době nejsou k dispozici žádné údaje.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Léčivé přípravky uvedené níže slouží jako vodítko a nepovažují se za úplný seznam všech možných léčivých přípravků, které jsou kontraindikovány pro souběžné užívání s přípravkem Paxlovid

Léčivé přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A a jejichž zvýšené koncentrace jsou spojeny se závažnými a/nebo život ohrožujícími účinky.

- Antagonista alfa₁-adrenoreceptorů: alfuzosin
- Antianginóza: ranolazin
- Antiarytmika: amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, chinidin
- Antibiotika: kyselina fusidová
- Cytostatika: neratinib, venetoklax
- Antiuratika: kolchicin
- Antihistaminika: terfenadin
- Antipsychotika/neuroleptika: klozapin, lurasidon, pimozid, kvetiapin
- Léčivé přípravky k léčbě benigní hyperplazie prostaty: silodosin
- Kardiovaskulární léčivé přípravky: eplerenon, ivabradin
- Námelové alkaloidy: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin
- Prokinetika: cisaprid
- Imunosupresiva: voklosporin
- Přípravky upravující hladinu lipidů:
 - Inhibitory HMG Co-A reductázy: lovastatin, simvastatin
 - Inhibitor mikrozomálního triacylglyceroly transferujícího proteinu (MTTP): lomitapid
- Antimigrenika: eletriptan
- Inhibitory PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedativa/hypnotika: klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorální midazolam a triazolam
- Antagonisté receptorů pro vazopresin: tolvaptan

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A a kvůli kterým významně snížené plazmatické koncentrace nirmatrelviru/ritonaviru mohou být spojeny s potenciálem ztráty virologické odpovědi a možné rezistence.

- Antibiotika: rifampicin
- Cytostatika: apalutamid
- Antikonvulziva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- Rostlinné přípravky: třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Podávání přípravku Paxlovid není možné zahájit bezprostředně po vysazení induktorů CYP3A4 z důvodu doznívajícího účinku nedávno vysazeného induktoru CYP3A4 (viz bod 4.5).

Ke stanovení vhodného načasování zahájení užívání přípravku Paxlovid je třeba zvážit multidisciplinární přístup (např. zahrnující lékaře nebo specialisty v klinické farmakologii) s přihlédnutím k doznívajícímu účinku nedávno vysazeného induktoru CYP3A a potřebě zahájit léčbu přípravkem Paxlovid do 5 dnů od nástupu příznaků.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko závažných nežádoucích účinků z důvodu interakcí s jinými léčivými přípravky

Řešení lékových interakcí (DDI, drug-drug interactions) u vysoce rizikových pacientů s onemocněním COVID-19, kteří dostávají několik souběžně podávaných léků, může být složité a vyžadovat důkladné pochopení povahy a závažnosti interakce se všemi souběžně podávanými léky. U některých pacientů je, co se týče řešení DDI, třeba zvážit multidisciplinární přístup (např. zahrnující lékaře nebo specialisty v klinické farmakologii), zejména pokud jsou souběžně podávané léky vysazeny, jejich dávkování je sníženo nebo pokud je nezbytné sledování nežádoucích účinků.

Účinky přípravku Paxlovid na jiné léčivé přípravky

Zahájení podávání přípravku Paxlovid, inhibitoru CYP3A, u pacientů užívajících léčivé přípravky metabolizované CYP3A nebo zahájení podávání léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A u pacientů, kteří již přípravek Paxlovid užívají, může zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravku Paxlovid s inhibitory kalcineurinu a inhibitory mTOR

Ke zvládnutí složitosti tohoto souběžného podání je nutná konzultace multidisciplinární skupiny odborníků (např. zahrnující lékaře, specialisty na imunosupresivní terapii a/nebo specialisty v klinické farmakologii), a to za podmínek důkladného a pravidelného monitorování sérových koncentrací imunosupresiva a úpravy dávky imunosupresiva podle nejnovějších doporučených postupů (viz bod 4.5).

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Paxlovid

Zahájení podávání léčivých přípravků, které inhibují CYP3A, může zvýšit koncentrace přípravku Paxlovid, a těch, které indukují CYP3A, může jeho koncentrace snížit.

Tyto interakce mohou vést ke:

- klinicky významným nežádoucím účinkům, které mohou vést k závažným, život ohrožujícím nebo fatálním příhodám v důsledku vyšších expozic souběžně podávaných léčivých přípravků;
- klinicky významným nežádoucím účinkům v důsledku vyšších expozic přípravku Paxlovid,
- ztrátě terapeutického účinku přípravku Paxlovid a možnému rozvoji virové rezistence.

Viz tabulka 1, kde jsou uvedeny léčivé přípravky, které jsou kontraindikovány pro souběžné užívání s nirmatrelvirem/ritonavirem a také potenciálně významné interakce s jinými léčivými přípravky (viz bod 4.5). Před a během léčby přípravkem Paxlovid je třeba zvážit možnost interakcí s jinými léčivými přípravky; souběžně podávané léčivé přípravky je třeba během léčby přípravkem Paxlovid kontrolovat a pacient má být sledován z hlediska nežádoucích účinků spojených se souběžně podávanými léčivými přípravky.

Hypersenzitivní reakce

Při užívání přípravku Paxlovid byly hlášeny anafylaxe a další hypersenzitivní reakce (viz bod 4.8). Při užívání ritonaviru, složky přípravku Paxlovid (viz souhrn údajů o přípravku Norvir), byly hlášeny případy toxické epidermální nekrolýzy a Stevensova-Johnsonova syndromu. Pokud se objeví známky a příznaky klinicky závažné hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe, ihned ukončete podávání přípravku Paxlovid a zahajte příslušnou medikaci a/nebo podpůrnou léčbu.

Těžká porucha funkce ledvin

U pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (včetně pacientů s ESRD) nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Na základě farmakokinetických údajů (viz bod 5.2) může užívání přípravku Paxlovid u pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin vést k nadměrné expozici s potenciální toxicitou. V této fázi nemohlo být vypracováno žádné doporučení, pokud jde o úpravu dávky, až do doby provedení k tomu určenému výzkumu. Paxlovid proto nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min, včetně pacientů s ESRD podstupujících hemodialýzu).

Těžká porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné farmakokinetické a klinické údaje. Přípravek Paxlovid proto nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater.

Hepatotoxicita

U pacientů užívajících ritonavir se objevilo zvýšení hladin jaterních aminotransferáz, klinická hepatitida a žloutenka. Proto je třeba dbát opatrnosti při podávání přípravku Paxlovid pacientům s již existujícím onemocněním jater, abnormalitami hladin jaterních enzymů nebo hepatitidou.

Riziko rozvoje rezistence HIV-1

Vzhledem k tomu, že nirmatrelvir je podáván společně s ritonavirem, může u jedinců s nekontrolovanou nebo nediodagnostikovanou infekcí HIV-1 existovat riziko rozvoje rezistence HIV-1 k inhibitorům proteázy k léčbě infekce HIV.

Pomocné látky

Tablety nirmatrelviru obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají léčivý tento přípravek užívat.

Každá z tablet nirmatrelviru a ritonaviru obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že jsou v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na přípravek Paxlovid

Nirmatrelvir a ritonavir jsou substráty CYP3A.

Souběžné podávání přípravku Paxlovid s léčivými přípravky, které indukují CYP3A, může snižovat plazmatické koncentrace nirmatrelviru a ritonaviru a snižovat terapeutický účinek přípravku Paxlovid.

Souběžné podávání přípravku Paxlovid s léčivým přípravkem, který inhibuje CYP3A4, může zvyšovat plazmatické koncentrace nirmatrelviru a ritonaviru.

Účinky přípravku Paxlovid na jiné léčivé přípravky

Léčivé přípravky, které jsou substráty CYP3A4

Přípravek Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) je silným inhibitorem CYP3A a zvyšuje plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou primárně metabolizovány CYP3A. Proto je kontraindikováno souběžné podávání nirmatrelviru/ritonaviru s léčivými přípravky, jejichž clearance vysoce závisí na CYP3A a jejichž zvýšené plazmatické koncentrace jsou spojeny se závažnými a/nebo život ohrožujícími příhodami (viz tabulka 1). Souběžné podávání jiných substrátů CYP3A4, které mohou vést k potenciálně významné interakci (viz tabulka 1), má být zvažováno pouze v případě, že přínosy převáží nad riziky.

Léčivé přípravky, které jsou substráty CYP2D6

Na základě *in vitro* studií má ritonavir vysokou afinitu k několika izoformám cytochromu P450 (CYP) a může inhibovat oxidaci v následujícím pořadí: CYP3A4 > CYP2D6. Souběžné podávání přípravku Paxlovid s lékovými substráty CYP2D6 může zvýšit koncentraci substrátů CYP2D6.

Léčivé přípravky, které jsou substráty P-glykoproteinu

Přípravek Paxlovid má také vysokou afinitu k P-glykoproteinu (P-gp) a inhibuje tento transportér; v případě souběžné léčby je tedy třeba postupovat opatrně. Musí se provádět pečlivé sledování bezpečnosti a účinnosti léku a může být nezbytné odpovídajícím způsobem snížit dávku nebo se souběžnému podání vyvarovat.

Přípravek Paxlovid může indukovat glukuronidaci a oxidaci prostřednictvím CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, a tím zvýšit biotransformaci některých léčivých přípravků metabolizovaných těmito drahami, což může vést k snížení systémové expozice těchto léčivých přípravků, a tedy ke snížení nebo zkrácení jejich terapeutického účinku.

Podle výsledků *in vitro* studií existuje potenciál nirmatrelviru inhibovat MDR1, MATE1, OCT1 a OATP1B1 v klinicky významných koncentracích.

Studie věnované lékovým interakcím provedené s přípravkem Paxlovid naznačují, že lékové interakce vznikají hlavně kvůli ritonaviru. Proto lékové interakce náležící ritonaviru platí pro přípravek Paxlovid.

Léčivé přípravky uvedené v tabulce 1 slouží jako vodítko a nepovažují se za úplný seznam všech možných léčivých přípravků, které mohou interagovat s nirmatrelvirem/ritonavirem.

Tabulka 1: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
Antagonista alfa-1-adrenoreceptorů	↑Alfuzosin	Zvýšené plazmatické koncentrace alfuzosinu mohou vést k závažné hypotenzi, a je proto kontraindikován (viz bod 4.3).
Deriváty amfetaminu	↑Amfetamin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum; pravděpodobně inhibuje CYP2D6, a v důsledku toho se očekává zvýšení koncentrací amfetaminu a jeho derivátů. Pečlivé sledování nežádoucích účinků se doporučuje v případě, kdy jsou tyto léčivé přípravky podávány souběžně s přípravkem Paxlovid.
Analgetika	↑Buprenorfin (57 %, 77 %)	Zvýšení plazmatických koncentrací buprenorfinu a jeho aktivního metabolitu nevedlo ke klinicky významným farmakodynamickým změnám v populaci pacientů tolerujících opioidy. Úprava dávky buprenorfinu proto není nutná při společném podávání těchto dvou léků.
	↑Fentanyl	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací fentanylu. Pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků (včetně respirační deprese) se doporučuje při souběžném podávání fentanylu s ritonavirem.
	↓Methadon (36 %, 38 %)	Při souběžném užívání s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky může být z důvodu indukce glukuronidace nutné zvýšení dávky methadonu. Úprava dávky má být zvažena na základě klinické odpovědi pacienta na léčbu methadonem.
	↓Morfin	Hladiny morfinu mohou být sníženy z důvodu indukce glukuronidace souběžně užívaným ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky.
	↑Pethidin	Souběžné podávání může vést ke zvýšení nebo prodloužení účinků opioidů. Pokud je souběžné podávání nezbytné, zvažte

Tabulka 1: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
	↓Piroxikam	<p>snížení dávky pethidinu. Sledujte, zda nedochází k respirační depresi nebo sedaci.</p> <p>Snížená expozice piroxikamu kvůli indukci CYP2C9 přípravkem Paxlovid.</p>
Antianginóza	↑Ranolazin	<p>Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací ranolazinu. Souběžné podávání s ranolazinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
Antiarytmika	<p>↑Amiodaron, ↑Dronedaron, ↑Flekainid, ↑Propafenon, ↑Chinidin</p> <p>↑Digoxin</p>	<p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně povede ke zvýšení plazmatických koncentrací amiodaronu, dronedaronu, flekainidu, propafenonu a chinidinu, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Tato interakce může být způsobena modifikací P-gp zprostředkovaného efluxu digoxinu ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky. Očekává se, že léková koncentrace digoxinu stoupne. Monitorujte hladiny digoxinu, je-li to možné, a bezpečnost a účinnost digoxinu.</p>
Antiastmatika	↓Theofylin (43 %, 32 %)	<p>Zvýšená dávka theofylinu může být vyžadována při souběžném podávání s ritonavirem z důvodu indukce CYP1A2.</p>
Cytostatika	<p>↑Abemaciklib</p> <p>↑Afatinib</p> <p>↑Apalutamid</p>	<p>Sérové koncentrace mohou být zvýšeny kvůli inhibici CYP3A4 ritonavirem. Je nutné vyvarovat se souběžného podávání abemaciklibu a přípravku Paxlovid. Pokud je toto souběžné podávání považováno za nevyhnutelné, viz SmPC abemaciklibu, kde naleznete doporučení pro úpravu dávkování. Sledujte nežádoucí účinky související s abemaciklibem.</p> <p>Koncentrace v séru mohou být zvýšeny v důsledku proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) a akutní inhibice P-gp ritonavirem. Rozsah zvýšení AUC a C_{max} závisí na načasování podávání ritonaviru. Při podávání afatinibu s přípravkem Paxlovid je třeba postupovat s opatrností (viz SmPC afatinibu). Sledujte nežádoucí účinky související s afatinibem.</p> <p>Apalutamid je středně silný až silný induktor CYP3A4, což může vést ke snížení expozice nirmatrelviru/ritonaviru a potenciální ztrátě virologické odpovědi.</p>

Tabulka 1: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
	<p>↑Ceritinib</p> <p>↑Dasatinib ↑Nilotinib ↑Vinblastin ↑Vinkristin</p> <p>↑Enkorafenib</p> <p>↑Fostamatiniib</p> <p>↑Ibrutinib</p>	<p>Navíc mohou být koncentrace apalutamidu v séru zvýšeny při souběžném podávání s ritonavirem, což může vést k potenciálním závažným nežádoucím příhodám včetně záchvatů. Souběžné podávání přípravku Paxlovid s apalutamidem je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Koncentrace ceritinibu v séru mohou být zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A a P-gp ritonavirem. Při podávání ceritinibu s přípravkem PAXLOVID je třeba postupovat s opatrností. Doporučení k úpravě dávkování viz SmPC ceritinibu. Sledujte nežádoucí účinky související s ceritinibem.</p> <p>Sérové koncentrace mohou být zvýšeny během společného podávání s ritonavirem, což může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích příhod.</p> <p>Sérové koncentrace enkorafenibu mohou být při společném podávání s ritonavirem zvýšené, což může zvyšovat riziko toxicity včetně rizika závažných nežádoucích příhod, jako je prodloužení QT intervalu. Je nutné vyvarovat se společného podávání enkorafenibu a ritonaviru. Pokud se má za to, že přínos převažuje nad rizikem, a musí-li se používat ritonavir, pacienty je nutné pečlivě sledovat s ohledem na bezpečnost.</p> <p>Společné podávání fostamatiniibu s ritonavirem může zvýšit expozici metabolitu fostamatiniibu R406, což vede k nežádoucím příhodám závislým na dávce, jako je hepatotoxicita, neutropenie, hypertenze nebo průjem. Pokud se takové účinky vyskytnou, doporučení ohledně snížení dávky viz SmPC fostamatiniibu.</p> <p>Sérové koncentrace ibrutinibu mohou být zvýšené kvůli inhibici CYP3A způsobené ritonavirem, což má za následek zvýšené riziko toxicity včetně rizika syndromu nádorového rozpadu. Je nutné vyvarovat se společného podávání ibrutinibu a ritonaviru. Pokud se má za to, že přínos převažuje nad rizikem, a musí-li se používat ritonavir, snižte dávku ibrutinibu</p>

Tabulka 1: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
	<p>↑Neratinib</p> <p>↑Venetoklax</p>	<p>na 140 mg a pacienta pečlivě sledujte s ohledem na toxicitu.</p> <p>Sérové koncentrace mohou být zvýšené kvůli inhibici CYP3A4 ritonavirem. Souběžné používání neratinibu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno kvůli potenciálním závažným a/nebo život ohrožujícím účinkům včetně hepatotoxicity (viz bod 4.3).</p> <p>Koncentrace v séru mohou být zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A ritonavirem, což má za následek zvýšené riziko syndromu nádorového rozpadu na začátku léčby a během úvodní fáze nastavování dávky, a je proto kontraindikován (viz bod 4.3 a viz SmPC venetoklaxu). U pacientů, kteří dokončili úvodní fázi nastavení dávky a užívají stálou denní dávku venetoklaxu, snižte dávku venetoklaxu alespoň o 75 %, pokud je podáván se silnými inhibitory CYP3A (pokyny ohledně dávkování viz SmPC venetoklaxu).</p>
Antikoagulancia	<p>↑Dabigatran (94 %, 133 %)*</p> <p>↑Rivaroxaban (153 %, 53 %)</p> <p>Warfarin, ↑↓S-warfarin (9 %, 9 %), ↓↔R-warfarin (33 %)</p>	<p>Očekává se, že souběžné podávání přípravku Paxlovid zvyšuje koncentrace dabigatranu, což vede ke zvýšení rizika krvácení. Snižte dávku dabigatranu nebo se vyvarujte jeho souběžnému používání. Více informací naleznete v SPC dabigatranu.</p> <p>Inhibice CYP3A a P-gp vede ke zvýšeným plazmatickým hladinám a farmakodynamickým účinkům rivaroxabanu, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se používání přípravku Paxlovid u pacientů užívajících rivaroxaban nedoporučuje.</p> <p>Indukce CYP1A2 a CYP2C9 vedla ke snížení hladin R-warfarinu, zatímco u S-warfarinu byl při souběžném podávání s ritonavirem zaznamenán malý farmakokinetický účinek. Snížené hladiny R-warfarinu mohou způsobit sníženou antikoagulaci, proto se doporučuje monitorovat antikoagulační parametry při souběžném podávání warfarinu s ritonavirem.</p>
Antikonvulziva	Karbamazepin* Fenobarbital	Karbamazepin snižuje AUC nirmatrelviru o 55 % a C _{max} nirmatrelviru o 43 %.

Tabulka 1: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
	<p>Fenytoin</p> <p>↓Divalproex Lamotrigin Fenytoin</p>	<p>Fenobarbital a fenytoin jsou silné induktory CYP3A4 a to může způsobit sníženou expozici nirmatrelviru a ritonaviru a potenciální ztrátu virologické odpovědi. Souběžné užívání karbamazepinu, fenobarbitalu a fenytoinu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky indukuje oxidaci prostřednictvím CYP2C9 a glukuronidaci, a proto lze očekávat snížení plazmatických koncentrací antikonvulziv. Při souběžném podávání těchto léků s ritonavirem se doporučuje pečlivé monitorování hladin v séru nebo terapeutických účinků. Fenytoin může snižovat sérové hladiny ritonaviru.</p>
Antikortikosteroidy	↑Ketokonazol (3,4násobek, 55%)	Ritonavir inhibuje metabolismus ketokonazolu zprostředkovaný CYP3A. Kvůli zvýšené incidenci gastrointestinálních a hepatálních nežádoucích účinků je třeba zvážit snížení dávky ketokonazolu při souběžném podávání s ritonavirem.
Antidepresiva	↑Amitriptylin Fluoxetin Imipramin Nortriptylin Paroxetin Sertralin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum pravděpodobně inhibuje CYP2D6, a v důsledku toho se očekává zvýšení koncentrací imipraminu, amitriptylinu, nortriptylinu, fluoxetinu, paroxetinu nebo sertralinu. Pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků se doporučuje v případě, že se tyto léčivé přípravky podávají souběžně s antiretrovirovými dávkami ritonaviru (viz bod 4.4).
Antiuratika	↑Kolchicin	Při souběžném podávání s ritonavirem se očekává zvýšení koncentrací kolchicinu. U pacientů léčených kolchicinem a ritonavirem (inhibice CYP3A4 a P-gp) byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce. Souběžné používání kolchicinu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Antivirotika proti HCV	↑Glekaprevir/pibrentasvir	Sérové koncentrace mohou být zvýšené kvůli inhibici P-gp, BCRP a OATP1B ritonavirem. Souběžné podávání glekapreviru/pibrentasviru a přípravku Paxlovid se nedoporučuje z důvodu nárůstu rizika zvýšení hladiny ALT spojené se zvýšenou expozicí glekapreviru.

Tabulka 1: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
Antihistaminika	<p>↑Fexofenadin</p> <p>↑Loratadin</p> <p>↑Terfenadin</p>	<p>Ritonavir může modifikovat vylučování fexofenadinu zprostředkované P-gp, je-li podáván k optimalizaci farmakokinetiky, což vede ke zvýšeným koncentracím fexofenadinu.</p> <p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky inhibuje CYP3A, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací loratadinu. Pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků se doporučuje v případě, že se loratadin souběžně podává s ritonavirem.</p> <p>Zvýšené plazmatické koncentrace terfenadinu. Vzhledem ke zvýšenému riziku závažných arytmií způsobených touto látkou je proto souběžné podání s přípravkem Paxlovid kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
Léky proti HIV	<p>↑Efavirenz (21 %)</p> <p>↑Maravirok (161 %, 28 %)</p> <p>↓Raltegravir (16 %, 1 %)</p> <p>↓Zidovudin (25 %, neurčeno)</p>	<p>Vyšší frekvence výskytu nežádoucích účinků (např. závratě, nauzea, parestezie) a abnormálních laboratorních výsledků (zvýšené hodnoty jaterních enzymů) byly pozorovány při souběžném užívání efavirenu s ritonavirem.</p> <p>Ritonavir zvyšuje sérové hladiny maraviroku v důsledku inhibice CYP3A. Maravirok může být podáván s ritonavirem pro zvýšení expozice maraviroku. Další informace viz SmPC maraviroku.</p> <p>Souběžné podávání ritonaviru a raltegraviru má za následek mírné snížení hladin raltegraviru.</p> <p>Ritonavir může indukovat glukuronidaci zidovudinu, což způsobí mírné snížení hladin zidovudinu. Změny dávky nejsou nutné.</p>
Antiinfektiva	<p>↓Atovachon</p> <p>↑Bedachilin</p>	<p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky indukuje glukuronidaci, a v důsledku toho se očekává snížení plazmatických koncentrací atovachonu. Při souběžném podávání atovachonu s ritonavirem se doporučuje pečlivé monitorování sérových hladin nebo terapeutických účinků.</p>

Tabulka 1: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
	<p>↑Klarithromycin (77 %, 31 %), ↓14-OH metabolit klarithromycinu (100 %, 99 %)</p> <p>Delamanid</p> <p>↑Erythromycin, ↑Itrakonazol*</p>	<p>K dispozici není žádná studie interakcí pouze se samotným ritonavirem. V důsledku rizika bedachilinu souvisejícího s nežádoucími účinky je třeba se souběžnému podávání vyhnout. Pokud přínos převažuje nad rizikem, musí se při souběžném podávání bedachilinu s ritonavirem postupovat opatrně. Doporučuje se častější monitorování elektrokardiogramu a monitorování hladin aminotransferáz (viz souhrn údajů o přípravku bedachilinu).</p> <p>Díky velkému terapeutickému oknu klarithromycinu není nutné snížení dávky u pacientů s normální funkcí ledvin. Dávky klarithromycinu vyšší než 1 g denně nemají být podávány souběžně s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba zvážit snížení dávky klarithromycinu: u pacientů s clearance kreatininu 30 až 60 ml/min musí být dávka snížena o 50 % (viz bod 4.2 pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin).</p> <p>K dispozici není žádná studie interakce pouze se samotným ritonavirem. Ve studii lékové interakce delamanidu v dávce 100 mg dvakrát denně a lopinaviru/ritonaviru v dávce 400/100 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů u zdravých dobrovolníků byla expozice metabolitu delamanidu DM-6705 zvýšena o 30 %. V důsledku rizika prodloužení intervalu QTc spojeného s DM-6705 se v případě nezbytnosti souběžného podávání delamanidu s ritonavirem doporučuje velmi časté monitorování EKG během celého období léčby přípravkem Paxlovid (viz bod 4.4 a viz souhrn údajů o přípravku delamanidu).</p> <p>Itrakonazol zvyšuje AUC nirmatrelviru o 39 % a C_{max} nirmatrelviru o 19 %. Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací itrakonazolu a erythromycinu. Při souběžném podávání erythromycinu nebo itrakonazolu s ritonavirem se doporučuje pečlivé</p>

Tabulka 1: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
	<p>↑Kyselina fusidová</p> <p>↑Rifabutin (4násobek, 2,5násobek), ↑25-<i>O</i>-desacetyl metabolit rifabutinu (38násobek, 16násobek)</p> <p>Rifampicin</p> <p>Sulfamethoxazol/trimethoprim</p> <p>↓Vorikonazol (39 %, 24 %)</p>	<p>sledování terapeutických a nežádoucích účinků.</p> <p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně povede ke zvýšení plazmatických koncentrací kyseliny fusidové i ritonaviru, a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Vzhledem k velkému zvýšení AUC rifabutinu, může být při souběžném podávání s ritonavirem k optimalizaci farmakokinetiky indikováno snížení dávky rifabutinu na 150 mg 3krát týdně.</p> <p>Rifampicin je silný induktor CYP3A4 a to může vést ke snížené expozici nirmatrelviru/ritonaviru a potenciální ztrátě virologické odpovědi. Souběžné používání rifampicinu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Úprava dávky sulfamethoxazolu/trimethoprimu během souběžně podávané léčby ritonavirem není nezbytná.</p> <p>Souběžnému podávání vorikonazolu a ritonaviru podávaného k optimalizaci farmakokinetiky je třeba se vyhnout, pokud vyhodnocení přínosu a rizika pro pacienta neodůvodňuje podávání vorikonazolu.</p>
Antipsychotika	<p>↑Klozapin, ↑Pimozid</p> <p>↑Haloperidol ↑Risperidon ↑Thioridazin</p> <p>↑Lurasidon</p>	<p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšené plazmatické koncentrace klozapinu nebo pimozidu, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Ritonavir pravděpodobně inhibuje CYP2D6, a v důsledku toho se očekává zvýšení koncentrací haloperidolu, risperidonu a thioridazinu. Pokud jsou tyto léky podávány souběžně s ritonavirem v antiretrovirálních dávkách, doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků.</p> <p>Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací lurasidonu. Souběžné podávání s lurasidonem je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>

Tabulka 1: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
	↑Kvetiapin	Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací kvetiapinu. Souběžné podávání přípravku Paxlovid a kvetiapinu je kontraindikováno, protože může zvyšovat toxicitu související s kvetiapinem (viz bod 4.3).
Přípravky k léčbě benigní hyperplazie prostaty	↑Silodosin	Souběžné podávání je kontraindikováno v důsledku možné posturální hypotenze (viz bod 4.3).
Beta-2 agonisté (dlouhodobě působící)	↑Salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací salmeterolu. Proto se souběžné používání nedoporučuje.
Antagonisté kalciových kanálů	↑Amlodipin ↑Diltiazem ↑Nifedipin ↑Lerkanidipin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací antagonistů kalciových kanálů. Pokud jsou amlodipin, diltiazem nebo nifedipin podávány souběžně s ritonavirem, doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se souběžnému podávání lerkanidipinu a přípravku Paxlovid.
Kardiovaskulární léčivé přípravky	↑Eplerenon ↑Ivabradin	Souběžné podávání s eplerenonem je kontraindikováno v důsledku možné hyperkalemie (viz bod 4.3) Souběžné podávání s ivabradinem je kontraindikováno v důsledku možné bradykardie nebo poruch vedení (viz bod 4.3).
Antagonisté endotelinových receptorů	↑Bosentan ↑Riocigvát	Souběžné podávání bosentanu a ritonaviru může zvýšit maximální koncentrace (C _{max}) a AUC bosentanu v ustáleném stavu. Sérové koncentrace mohou být zvýšené kvůli inhibici CYP3A a P-gp ritonavirem. Souběžné podávání riocigvátu s přípravkem Paxlovid se nedoporučuje (viz SmPC riocigvátu).
Námelové deriváty	↑Dihydroergotamin ↑Ergometrin ↑Ergotamin ↑Methylergometrin	Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšení plazmatických koncentrací námelových derivátů, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Prokinetika	↑Cisaprid	Zvýšené plazmatické koncentrace cisapridu. Tím je zvýšeno riziko závažných

Tabulka 1: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
		arytmií, a proto je kontraindikováno souběžné podání s přípravkem Paxlovid (viz bod 4.3).
Rostlinné přípravky	Třezalka tečkovaná	Vzhledem k riziku snížení plazmatických koncentrací a klinického účinku nirmatrelviru a ritonaviru, je souběžné podávání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (<i>Hypericum perforatum</i>) s přípravkem Paxlovid kontraindikováno (viz bod 4.3).
Inhibitory HMG Co-A reductázy	↑Atorvastatin Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Očekává se, že inhibitory HMG-CoA reductázy, které jsou vysoce dependentní na metabolismu CYP3A, jako jsou lovastatin a simvastatin, budou mít výrazně zvýšené plazmatické koncentrace, jsou-li podávány společně s ritonavirem podávaným jako antiretrovirotikum nebo k optimalizaci farmakokinetiky. Protože zvýšené koncentrace lovastatinu a simvastatinu mohou pacienti predisponovat k myopatiím včetně rhabdomyolýzy, je kombinace těchto léčivých přípravků s ritonavirem kontraindikována (viz bod 4.3). Metabolismus atorvastatinu je méně závislý na CYP3A. Zatímco eliminace rosuvastatinu není závislá na CYP3A, zvýšení expozice rosuvastatinu bylo hlášeno při současném podávání s ritonavirem. Mechanismus této interakce není jasný, ale může být výsledkem inhibice transportéru. Při souběžném užívání s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum má být atorvastatin nebo rosuvastatin podáván v co nejnižších možných dávkách. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A a neočekává se, že bude interagovat s ritonavirem. Pokud bude indikována léčba inhibitorem HMG-CoA reductázy, doporučuje se pravastatin nebo fluvastatin.
Hormonální antikoncepce	↓Ethinylestradiol (40 %, 32 %)	Vzhledem ke snížením koncentrací ethinylestradiolu je třeba při současném užívání ritonaviru, pokud je podáván jako antiretrovirotikum nebo k optimalizaci farmakokinetiky, zvážit bariérové nebo jiné nehormonální metody antikoncepce. Ritonavir pravděpodobně mění profil děložního krvácení a snižuje účinnost

Tabulka 1: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
		antikoncepčních přípravků obsahujících estradiol.
Imunosupresiva	↑Voklosporin	Souběžné podávání je kontraindikováno v důsledku možné akutní a/nebo chronické nefrotoxicity (viz bod 4.3).
Imunosupresiva	Inhibitory kalcineurinu: ↑Cyklosporin ↑Takrolimus Inhibitory mTOR: ↑Everolimus ↑Sirolimus	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací cyklosporinu, everolimu, sirolimu a takrolimu. Toto souběžné podání lze zvažovat pouze za podmínek důkladného a pravidelného monitorování sérových koncentrací imunosupresiva kvůli snížení dávky imunosupresiva podle nejnovějších doporučených postupů a z důvodu zabránění nadbytečné expozice a následného zvýšení závažných nežádoucích účinků imunosupresiva. Je důležité, aby důkladné a pravidelné monitorování sérových koncentrací probíhalo nejen během souběžného podání s přípravkem Paxlovid, ale i po ukončení léčby. Tak jako se obecně doporučuje při řízení lékových interakcí, ke zvládnutí komplexity těchto souběžných podání je vyžadována konzultace multidisciplinární skupinou odborníků (viz bod 4.4).
Antimigrenika	↑Eletriptan	Souběžné podávání eletriptanu přinejmenším v 72 hodinách od podání přípravku Paxlovid je kontraindikováno v důsledku možných závažných nežádoucích účinků včetně kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod (viz bod 4.3).
Přípravky upravující hladinu lipidů	↑Lomitapid	Inhibitory CYP3A4 zvyšují expozici lomitapidu, přičemž silné inhibitory zvyšují expozici přibližně 27krát. Kvůli inhibici CYP3A4 ritonavirem se očekává nárůst koncentrací lomitapidu. Souběžné používání lomitapidu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz SmPC lomitapidu) (viz bod 4.3).

Tabulka 1: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
Inhibitory fosfodiesterázy (PDE5)	<p>↑Avanafil (13násobek, 2,4násobek) ↑Sildenafil (11násobek, 4násobek) ↑Tadalafil (124 %, ↔) ↑Vardenafil (49násobek, 13násobek)</p>	<p>Souběžné podávání avanafilu, sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
Sedativa/hypnotika	<p>↑Alprazolam (2,5násobek, ↔)</p> <p>↑Buspiron</p> <p>↑Klorazepát ↑Diazepam ↑Estazolam ↑Flurazepam</p> <p>↑Perorální midazolam (1330 %, 268 %)*a parenterální midazolam</p>	<p>Po zahájení léčby ritonavirem je metabolismus alprazolamu inhibován. Během prvních několika dnů, když je alprazolam souběžně podáván s ritonavirem dávkovaným jako antiretrovirotikum nebo k optimalizaci farmakokinetiky, se musí postupovat opatrně předtím, než dojde k indukci metabolismu alprazolamu.</p> <p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací buspironu. Pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků se doporučuje v případě, že se buspiron souběžně podává s ritonavirem.</p> <p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšené plazmatické koncentrace klorazepátu, diazepam, estazolamu a flurazepam, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Midazolam je ve velké míře metabolizován CYP3A4. Souběžné podávání s přípravkem Paxlovid může způsobit významné zvýšení koncentrace</p>

Tabulka 1: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
	↑Triazolam (> 20násobek, 87 %)	<p>midazolamu. Očekává se, že plazmatické koncentrace midazolamu budou významně vyšší v případě, že bude midazolam podáván perorálně. Proto je souběžné podávání přípravku Paxlovid s perorálně podávaným midazolamem kontraindikováno (viz bod 4.3), zatímco při souběžném podávání přípravku Paxlovid a parenterálního midazolamu je nutno postupovat s opatrností. Údaje ze souběžného používání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možné 3–4násobné zvýšení plazmatických koncentrací midazolamu. Pokud bude přípravek Paxlovid souběžně podáván s parenterálním midazolamem, je zapotřebí to provádět na jednotkách intenzivní péče (JIP) nebo v podobném prostředí, které zajistí pečlivé klinické monitorování a odpovídající lékařskou péči v případě výskytu respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Je nutné zvážit úpravu dávky midazolamu zvláště za situace, kdy se podává více než jedna dávka midazolamu.</p> <p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšení plazmatických koncentrací triazolamu, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
Hypnotika	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem a ritonavir mohou být podávány společně za pečlivého sledování s ohledem na nadměrné sedativní účinky.
Přípravky k odvykání kouření	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion je primárně metabolizován CYP2B6. Očekává se, že souběžné podávání bupropionu s opakovanými dávkami ritonaviru sníží hladiny bupropionu. Má se za to, že tyto účinky jsou projevem indukce metabolismu bupropionu. Nicméně, protože bylo také prokázáno, že ritonavir inhibuje CYP2B6 <i>in vitro</i> , doporučená dávka bupropionu nemá být překročena. Na rozdíl od dlouhodobého podávání ritonaviru po krátkodobém podávání nízkých dávek ritonaviru (200 mg dvakrát denně po dobu 2 dní) nedošlo k žádné významné interakci s bupropionem, což naznačuje, že snížení koncentrací bupropionu mohlo začít několik dní po zahájení souběžného užívání ritonaviru..

Tabulka 1: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
Steroidy	<p>Budesonid Inhalační, injekční nebo intranazální flutikason-propionát Triamcinolon</p> <p>↑Dexamethason</p> <p>↑Prednisolon (28 %, 9 %)</p>	<p>U pacientů léčených ritonavirem a inhalačním nebo intranazálním flutikason-propionátem byly hlášeny systémové účinky kortikosteroidů včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (byly udávány hladiny kortizolu v plazmě snižené o 86 %); podobné účinky se rovněž vyskytovaly u dalších kortikosteroidů metabolizovaných CYP3A, např. budesonidu a triamcinolonu. Proto se souběžné podávání ritonaviru dávkovaného jako antiretrovirotikum nebo k optimalizaci farmakokinetiky a těchto glukokortikoidů nedoporučuje, pokud potenciální přínos léčby nepřeváží nad rizikem systémových účinků kortikosteroidů. Je zapotřebí vzít v úvahu snížení dávky glukokortikoidů za pečlivého sledování lokálních a systémových účinků nebo přechod na glukokortikoid, který není substrátem pro CYP3A4 (např. beklometason). Navíc může být v případě vysazení glukokortikoidů vyžadováno progresivní snižování dávky během delšího období.</p> <p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací dexamethasonu. Při souběžném podávání dexamethasonu s ritonavirem se doporučuje pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků.</p> <p>Při souběžném podávání prednisolonu s ritonavirem se doporučuje pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků. Hodnota AUC metabolitu prednisolonu se zvýšila o 37 % po 4 dnech a o 28 % po 14 dnech podávání spolu s ritonavirem.</p>
Substituční léčba hormony štítné žlázy	Levothyroxin	Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy naznačující potenciální interakci mezi přípravky obsahujícími ritonavir a levothyroxinem. Hladina hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH) má být monitorována u pacientů léčených levothyroxinem alespoň první měsíc po zahájení a/nebo ukončení léčby ritonavirem.

Tabulka 1: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
Antagonisté vazopresinu	↑Tolvaptan	Souběžné podávání je kontraindikováno v důsledku možné dehydratace, hypovolemie a hyperkalemie (viz bod 4.3).

Zkratky: ALT = alaninaminotransferáza, AUC = plocha pod křivkou

* Výsledky ze studií DDI prováděných s přípravkem Paxlovid.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Neexistují žádné údaje o použití přípravku Paxlovid u těhotných žen, které by informovaly o riziku nežádoucích dopadů na vývoj souvisejících s užíváním léku. Ženy ve fertilním věku se mají během léčby přípravkem Paxlovid a jako preventivní opatření i po dobu 7 dnů od dokončení léčby přípravkem Paxlovid vyvarovat otěhotnění.

Užívání ritonaviru může snížit účinnost kombinované hormonální antikoncepce. Je nutné poučit pacientky užívající kombinované hormonální antikoncepční přípravky, aby používaly účinnou alternativní metodu antikoncepce nebo další bariérovou metodu antikoncepce během léčby přípravkem Paxlovid a do doběhnutí jednoho menstruačního cyklu po ukončení užívání přípravku Paxlovid (viz bod 4.5).

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Paxlovid těhotným ženám jsou omezené.

Údaje o použití nirmatrelviru na zvířatech prokázaly vývojovou toxicitu u králíků (nižší tělesná hmotnost plodu), ale nikoli u potkanů (viz bod 5.3).

Velký počet žen vystavených ritonaviru během těhotenství nenaznačuje žádné zvýšení míry vrozených vad ve srovnání s mírou pozorovanou v populačních systémech sledování vrozených vad.

Údaje o použití ritonaviru na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Přípravek Paxlovid se nedoporučuje užívat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci, pokud jeho podání nevyžaduje klinický stav.

Kojení

Údaje o podávání přípravku Paxlovid kojícím ženám nejsou k dispozici.

Není známo, zda je nirmatrelvir přítomen v lidském nebo zvířecím mateřském mléce, a nejsou ani známy jeho účinky na kojené novorozence/děti nebo účinky na tvorbu mléka. Omezené publikované údaje uvádějí, že ritonavir je přítomen v lidském mateřském mléce. Neexistují žádné informace o účincích ritonaviru na kojené novorozence/děti nebo na tvorbu mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být přerušeno během léčby přípravkem Paxlovid a jako preventivní opatření i po dobu 7 dnů od dokončení léčby přípravkem Paxlovid.

Fertilita

Údaje o vlivu podávání přípravku Paxlovid (nirmatrelvir a ritonavir) nebo ritonaviru samotného na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. Nirmatrelvir ani ritonavir testované samostatně nevykazovaly žádné účinky na fertilitu u potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neočekává se, že by měl přípravek Paxlovid vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými během léčby přípravkem Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) byly dysgeuzie (5,6 %), průjem (3,1 %), bolest hlavy (1,4 %) a zvracení (1,1 %).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil přípravku vychází z nežádoucích účinků hlášených v klinických hodnoceních a spontánních hlášeníh.

Nežádoucí účinky v tabulce 2 jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky přípravku Paxlovid

Třída orgánových systémů	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita zahrnující pruritus a vyrážku
	Vzácné	Anafylaxe
Poruchy nervového systému	Časté	Dysgeuzie, bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	Časté Méně časté	Průjem, zvracení, nauzea Bolest břicha
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Vzácné	Malátnost

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměrů přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Léčba předávkování přípravkem Paxlovid má sestávat z obecných podpůrných opatření včetně monitorování vitálních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Při předávkování přípravkem Paxlovid neexistuje žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory proteázy, ATC kód: J05AE30

Mechanismus účinku

Nirmatrelvir je peptidomimetický inhibitor hlavní proteázy SARS-CoV-2 (M^{pro}), rovněž uváděné jako proteáza 3C-like (3CL^{pro}) nebo proteáza nsp5. Inhibice proteázy SARS-CoV-2 M^{pro} činí protein neschopným zpracovávat polyproteinové prekurzory, což vede k prevenci replikace viru.

Ritonavir inhibuje metabolismus nirmatrelviru zprostředkovaný CYP3A, čímž poskytuje zvýšené plazmatické koncentrace nirmatrelviru.

Antivirová aktivita

Nirmatrelvir vykazoval antivirovou aktivitu proti infekci SARS-CoV-2 diferenciovaných normálních lidských bronchiálních epitelálních buněk (dNHBE), primární buněčné linii lidských plicních alveolárních epitelálních buněk (hodnota EC₅₀ 61,8 nM a hodnota EC₉₀ 181 nM) po 3 dnech expozici léčivu. Nirmatrelvir vykazoval antivirovou aktivitu na buněčné kultuře (s hodnotami EC₅₀ v nízkém nanomolárním rozmezí ≤ 3násobku ve srovnání s USA-WA1/2020) proti izolátům SARS-CoV-2 patřícím k variantám alfa (B.1.1.7), gama (P.1), delta (B.1.617.2), lambda (C.37), mu (B.1.621) a omikron (B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 a BA.5). Varianta beta (B.1.351) byla nejméně citlivou testovanou variantou s přibližně 3,7násobně sníženou citlivostí k izolátu USA-WA1/2020.

Antivirová rezistence v buněčných kulturách a biochemických analýzách

Pomocí různých metod, včetně selekce rezistence k SARS-CoV-2, testování rekombinantních virů SARS-CoV-2 se substitucemi M^{pro} a biochemických analýz s rekombinantním SARS-CoV-2 M^{pro} obsahujícím substituce aminokyselin, byla identifikována rezidua SARS-CoV-2 M^{pro} potenciálně spojená s rezistencí k nirmatrelviru. Tabulka 3 uvádí substituce M^{pro} a kombinace substitucí M^{pro}, které byly pozorovány u SARS-CoV-2 vybraných nirmatrelvirem v buněčné kultuře. Individuální substituce M^{pro} jsou uvedeny bez ohledu na to, zda se vyskytovaly samotné, nebo v kombinaci s jinými substitucemi M^{pro}. Je třeba poznamenat, že substituce M^{pro} S301P a T304I překrývají pozice P6 a P3 v místě štěpení nsp5/nsp6 nacházejícím se na C-terminu M^{pro}. Substituce na jiných místech štěpení M^{pro} nebyly v buněčné kultuře spojeny s rezistencí k nirmatrelviru. Klinický význam těchto substitucí není znám.

Tabulka 3: Substituce aminokyselin SARS-CoV-2 M^{pro} vybrané nirmatrelvirem v buněčné kultuře (s násobnou změnou EC₅₀ > 5)

T21I (1,1–4,6), E166V (25–267), P252L (5,9), T304I (2,1–5,5), T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+T304I (3,0–7,9), L50F+E166V (34–163), L50F+T304I (5,9), F140L+A173V (10,1), A173V+T304I (20,2), T21+L50F+A193P+S301P (28,8), T21I+S144A+T304I (27,8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28,5), T21I+A173V+T304I (15), L50F+F140L+L167F+T304I (54,7)

Většina jednotlivých mutací M^{pro} a některé identifikované dvojité mutace, které snížily citlivost SARS-CoV-2 na nirmatrelvir vedly k posunu EC₅₀ o < 5násobek v porovnání se SARS-CoV-2 divokého typu. Trojitě mutace a některé dvojité mutace obecně vedly ke změnám EC₅₀ o > 5násobek oproti divokému typu. Klinickému významu těchto mutací je nutno blíže porozumět.

Obnovení virové nálože a mutace vznikající při léčbě

Obnovení virové nosní RNA po léčbě bylo pozorováno 10. den a/nebo 14. den v podskupině pacientů užívajících přípravky Paxlovid a placebo ve studii EPIC-HR bez ohledu na příznaky onemocnění COVID-19. Incidence obnovení virové nálože ve studii EPIC-HR se vyskytla u účastníků léčených přípravkem Paxlovid i u neléčených účastníků (dostávajících placebo), ale vyšší incidence byla

v ramenu s přípravkem Paxlovid (6,96 % vs. 4,08 %). Obnovení virové nálože a recidiva příznaků onemocnění COVID-19 zatím nejsou spojeny se závažnějším onemocněním nebo vznikem rezistence.

Klinická účinnost

Účinnost přípravku Paxlovid je založena na průběžné analýze a podpůrné finální analýze studie EPIC-HR, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 2/3 u nehospitalizovaných symptomatických dospělých účastníků s laboratorně potvrzenou diagnózou infekce SARS-CoV-2. Způsobilí účastníci byli ve věku 18 let a starší s nejméně 1 z následujících rizikových faktorů pro progresi do závažného onemocnění: diabetes mellitus, nadváha (BMI > 25), chronické onemocnění plic (včetně astmatu), chronické onemocnění ledvin, aktivní kuřák, imunosupresivní onemocnění nebo imunosupresivní léčba, kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, srpkovitá anémie, poruchy vývoje nervové soustavy, aktivní maligní nádorové onemocnění, technologická závislost na různých zařízeních, lécích či postupech nebo byli ve věku 60 let a více bez ohledu na komorbidity. Do studie byli zahrnuti účastníci s nástupem symptomů onemocnění COVID-19 do ≤ 5 dnů. Ze studie byli vyloučeni jedinci s předchozí infekcí COVID-19 nebo vakcinací v anamnéze.

Účastníci byli randomizováni (1 : 1), aby dostávali přípravek Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg), nebo placebo perorálně každých 12 hodin po dobu 5 dnů. Primárním cílovým parametrem účinnosti je podíl účastníků hospitalizovaných nebo zemřelých z jakékoliv příčiny související s COVID-19 do 28. dne. Analýza byla provedena v modifikovaném Intent-to-Treat analyzovaném souboru pacientů (mITT) (všichni léčení účastníci s nástupem příznaků do ≤ 3 dnů, kteří ve výchozím stavu nedostávali a ani se u nich neočekávalo, že budou dostávat mAb pro terapii onemocnění COVID-19), v souboru pacientů mITT1 (všichni léčení účastníci s nástupem příznaků do ≤ 5 dnů, kteří ve výchozím stavu nedostávali a u nichž se neočekávalo, že budou dostávat mAb k terapii onemocnění COVID-19), a v souboru pacientů mITT2 (všichni léčení účastníci s nástupem příznaků do ≤ 5 dnů).

Celkem 2 246 účastníků bylo randomizováno k podávání buď přípravku Paxlovid, nebo placebo. K výchozímu stavu byl průměrný věk 46 let s 13 % účastníků ve věku 65 let a starších (3 % byla ve věku 75 let a starší); 51 % byli muži; 72 % byli běloši, 5 % byli černoši nebo Afroameričané a 14 % byli Asijci; 45 % byli Hispánci nebo Latinoameričané; 66 % účastníků mělo nástup příznaků do ≤ 3 dnů před zahájením studijní léčby; 81 % mělo BMI ≥ 25 kg/m² (37 % mělo BMI ≥ 30 kg/m²); 12 % mělo diabetes mellitus; méně než 1 % studijní populace mělo poruchu imunity, 47 % účastníků bylo ve výchozím stavu sérologicky negativních a 51 % bylo sérologicky pozitivních. Průměrná (SD) výchozí virová nálož byla 4,63 log₁₀ kopií/ml (2,87); 26 % účastníků mělo výchozí virovou nálož $> 10^7$ (kopií/ml); 6,2 % účastníků, kteří buď dostávali, nebo se očekávalo, že budou dostávat mAb k terapii onemocnění COVID-19 v době randomizace, bylo vyloučeno z analýz mITT a mITT1. Hlavní variantou SARS-CoV-2 v obou léčebných ramenech byla delta (98 %), nejčastěji clade 21J (dle průběžné analýzy).

Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly vyvážené napříč skupinami léčenými přípravkem Paxlovid a placebem.

Stanovení primární účinnosti bylo založeno na plánované průběžné analýze u 774 účastníků v populaci mITT. Odhadované snížení rizika bylo -6,3 % s neadjustovaným 95% CI (-9,0 %, -3,6 %) a 95% CI (-10,61 %, -2,02 %) při adjustaci pro mnohonásobná porovnávání. Dvoustranná p-hodnota byla $< 0,0001$ s hladinou 2stranné významnosti 0,002.

Tabulka 4 uvádí výsledky primárního cílového parametru v analyzované populaci mITT1 ze všech údajů k datu ukončení studie.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti u nehospitalizovaných dospělých s onemocněním COVID-19, kteří obdrželi dávku během 5 dnů od nástupu příznaků, a kteří nepodstoupili léčbu mAb proti COVID-19 ve výchozím stavu (populace pacientů mITT1)

	Paxlovid (n = 1 039)	Placebo (n = 1 046)
Hospitalizace či úmrtí v souvislosti s COVID-19 z jakékoliv příčiny do 28. dne		
n (%)	9 (0,9 %)	66 (6,3 %)
Snížení oproti placebo ^a (95% CI), %	-5,52 (-7,12; -3,92)	
p-hodnota	< 0,0001	
Mortalita ze všech příčin do 28. dne, %	0	12 (1,1 %)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; COVID-19 = onemocnění způsobené koronavirem 2019; mAb = monoklonální protilátka; mITT1 = modifikovaná populace intent-to-treat 1 (všichni účastníci randomizovaní ke studijní léčbě, kteří užívali alespoň 1 dávku studijní terapie, s alespoň 1 návštěvou do 28. dne po výchozí návštěvě, a kteří ve výchozím stavu nedostávali a u nichž se ani neočekávalo, že budou dostávat mAb k terapii onemocnění COVID-19, a byli léčeni do ≤ 5 dnů po nástupu příznaků onemocnění COVID-19).

a. Odhadovaný kumulativní podíl hospitalizovaných nebo zemřelých účastníků do 28. dne byl vypočítán pro každou léčebnou skupinu pomocí Kaplanovy-Meierovy metody, kde účastníci bez hospitalizace a úmrtí do 28. dne byly cenzurovány v době přerušení studie.

Odhadované snížení rizika bylo -5,8 % s 95% CI (-7,8 %; -3,8 %) u účastníků, kterým byla podána dávka do 3 dnů od nástupu příznaků, a -4,9 % s 95% CI (-7,7 %; -2,2 %) v mITT1 populaci pacientů s dávkou podanou > 3 dny od nástupu příznaků.

Shodné výsledky byly pozorovány při konečné analýze v populacích mITT a mITT2. Do konečné analýzy výsledků u populace mITT bylo zařazeno celkem 1 379 účastníků. Míry příhod byly 5/697 (0,72 %) ve skupině s přípravkem Paxlovid a 44/682 (6,45 %) ve skupině s placebem.

Tabulka 5: Progrese onemocnění COVID-19 (hospitalizace nebo úmrtí) do 28. dne u symptomatických dospělých se zvýšeným rizikem progrese do závažného stavu; analýza populace mITT

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Počet pacientů	N=1 039	N=1 046
Negativní sérologie	n=487	n=505
Pacienti s hospitalizací nebo úmrtím ^a (%)	8 (1,6 %)	58 (11,5 %)
Odhadovaný poměr za 28 dní [95% CI], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Odhadovaná relativní redukce vzhledem k placebo (95% CI)	-10,04 (-13,10; -6,98)	
Pozitivní sérologie	n=540	n=528
Pacienti s hospitalizací nebo úmrtím ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,5 %)
Odhadovaný poměr za 28 dní [95% CI], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Odhadovaná relativní redukce vzhledem k placebo (95% CI)	-1,34 (-2,45; -0,23)	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; COVID-19 = onemocnění způsobené koronavirem 2019; mITT1 = modifikovaná populace intent-to-treat 1 (všichni účastníci randomizovaní ke studijní léčbě, kteří užívali alespoň 1 dávku studijní terapie a kteří ve výchozím stavu nedostávali a u nichž se ani neočekávalo, že budou dostávat mAb k terapii onemocnění COVID-19 a byli léčeni do ≤ 5 dnů po nástupu příznaků COVID-19).

Séropozitivita byla definována v případě pozitivních výsledků v sérologickém imunotestu specifickém pro hostitelské protilátky proti virovým proteinům S nebo N.

Je uveden rozdíl mezi podíly ve 2 léčebných skupinách a jeho 95% interval spolehlivosti založený na normální aproximaci dat.

^a hospitalizace nebo úmrtí související s infekcí COVID-19 z jakýchkoli příčin.

Výsledky účinnosti u mITT1 byly shodné napříč podskupinami účastníků včetně věku (≥ 65 let), BMI (BMI > 25 a BMI > 30) a diabetu mellitu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Paxlovid u jedné nebo více podskupin pediatrické populace pro léčbu onemocnění COVID-19 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika nirmatrelviru/ritonaviru byla hodnocena u zdravých účastníků a u účastníků s lehkým až středně závažným onemocněním COVID-19.

Ritonavir se podává s nirmatrelvirem k optimalizaci farmakokinetiky, což vede k vyšším systémovým koncentracím a delšímu poločasu nirmatrelviru.

Při opakované dávce nirmatrelviru/ritonaviru 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg a 500 mg/100 mg podávané dvakrát denně se zdá, že zvýšení systémové expozice v ustáleném stavu je menší než úměrné dávce. Opakovaným podáváním během 10 dnů bylo dosaženo ustáleného stavu 2. den s přibližně dvojnásobnou akumulací. Systémové expozice v den 5 byly u všech dávek podobné jako v den 10.

Absorpce

Po perorálním podání nirmatrelviru/ritonaviru 300 mg/100 mg v jednorázové dávce, byly geometrický průměr nirmatrelviru C_{max} a AUC_{inf} v ustáleném stavu rovny 2,21 $\mu\text{g/ml}$, resp. 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Medián doby do C_{max} (t_{max}) byl 3,00 hodiny. Aritmetický průměr terminálního eliminačního poločasu byl 6,1 hodin.

Po perorálním podání nirmatrelviru/ritonaviru 300 mg/100 mg v jednorázové dávce byl geometrický průměr ritonaviru C_{max} a AUC_{inf} 0,36 $\mu\text{g/ml}$, resp. 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Medián doby do C_{max} (t_{max}) byl 3,98 hodiny. Aritmetický průměr terminálního eliminačního poločasu byl 6,1 hodin.

Vliv jídla na perorální absorpci

Podávání spolu s jídlem s vysokým obsahem tuku zvýšilo expozici nirmatrelviru (přibližně 61% zvýšení průměrné C_{max} a 20% zvýšení průměrné AUC_{last}) oproti stavům nalačno po podání tablety obsahující 300 mg nirmatrelviru (2×150 mg) / 100 mg ritonaviru.

Distribuce

Vazba nirmatrelviru na proteiny v lidské plazmě je přibližně 69%.

Vazba ritonaviru na proteiny v lidské plazmě je přibližně 98–99%.

Biotransformace

Studie *in vitro* hodnotící nirmatrelvir bez souběžně podávaného ritonaviru naznačují, že nirmatrelvir je primárně metabolizován cytochromem P450 (CYP) 3A4. Podávání nirmatrelviru spolu s ritonavirem však inhibuje metabolismus nirmatrelviru. V plazmě byl jedinou pozorovanou entitou související s lékem nezměněný nirmatrelvir. Méně významné oxidační metabolity byly pozorovány ve stolici a moči.

Studie *in vitro* využívající lidské jaterní mikrozomy prokázaly, že CYP3A je hlavní izoformou zapojenou do metabolismu ritonaviru, i když i CYP2D6 přispívá k tvorbě oxidačního metabolitu M–2.

Eliminace

Primární cestou eliminace nirmatrelviru při podávání spolu s ritonavirem byla renální exkrece intaktního léku. Přibližně 49,6 % podané dávky 300 mg nirmatrelviru bylo nalezeno v moči a 35,3 % ve stolici. Nirmatrelvir byl převládající entitou související s lékem s malým množstvím metabolitů vznikajících hydrolytickými reakcemi v exkrettech. V plazmě byl jedinou kvantifikovatelnou entitou související s lékem nezměněný nirmatrelvir.

Studie s radioaktivně značeným ritonavirem u lidí prokázaly, že eliminace ritonaviru probíhala primárně přes hepatobiliární systém; přibližně 86 % radioaktivně značené látky se objevilo ve stolici, přičemž se předpokládá, že část této látky bude neabsorbovaný ritonavir.

Zvláštní skupiny pacientů

Věk a pohlaví

Farmakokinetika nirmatrelviru/ritonaviru v závislosti na věku a pohlaví nebyla hodnocena.

Rasové či etnické skupiny

Systémová expozice u japonských účastníků byla numericky nižší, ale ne klinicky významně odlišná ve srovnání s účastníky ze západní populace.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

V porovnání se zdravými kontrolními subjekty bez poruchy funkce ledvin byly C_{\max} a AUC nirmatrelviru u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin o 30 % a 24 % vyšší, u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin o 38 % a 87 % vyšší a u pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin o 48 % a 204 % vyšší.

Pacienti s poruchou funkce jater

V porovnání se zdravými kontrolními subjekty bez poruchy funkce jater se farmakokinetika nirmatrelviru u účastníků se středně těžkou poruchou funkce jater významně neodlišovala. Upravený poměr geometrického průměru (90% CI) AUC_{\inf} a C_{\max} nirmatrelviru porovnávající středně těžkou poruchu funkce jater (test) oproti normální funkci jater (reference) byl 98,78 % (70,65 %; 138,12 %), respektive 101,96 % (74,20 %; 140,11 %).

Nirmatrelvir/ritonavir nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Studie interakcí provedené s nirmatrelvirem/ritonavirem

CYP3A4 měl hlavní roli v oxidativním metabolismu nirmatrelviru, když byl nirmatrelvir testován samostatně v lidských jaterních mikrozomech. Ritonavir je inhibítozem CYP3A a zvyšuje plazmatické koncentrace nirmatrelviru a jiných léků, které jsou primárně metabolizovány CYP3A. Navzdory souběžnému podávání s ritonavirem k optimalizaci farmakokinetiky existuje potenciál pro silné inhibitory a induktory měnit farmakokinetiku nirmatrelviru.

Nirmatrelvir v klinicky relevantních koncentracích reverzibilně neinhibuje CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 nebo CYP1A2 *in vitro*. Výsledky studie *in vitro* prokázaly, že nirmatrelvir může být induktorem CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9. Klinický význam není znám. Na základě údajů získaných *in vitro* má nirmatrelvir nízký potenciál inhibovat BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 a OCT2. Nirmatrelvir v klinicky relevantních koncentracích má potenciál inhibovat MDR1, MATE1, OCT1 a OATP1B1.

Vliv na farmakokinetiku nirmatrelviru/ritonaviru byl hodnocen s itraconazolem (inhibítozem CYP3A) a karbamazepinem (induktorem CYP3A). Poměry test/reference upraveného geometrického průměru pro AUC_{\inf} a C_{\max} nirmatrelviru byly 44,50 %, resp. 56,82 % po souběžném podání nirmatrelviru/ritonaviru v dávce 300 mg/100 mg s opakovanými perorálními dávkami karbamazepinu. Poměry test/reference upraveného geometrického průměru pro AUC_{τ} a C_{\max} nirmatrelviru byly

138,82 %, resp. 118,57 %, když byl nirmatrelvir/ritonavir podáván souběžně s opakovanými dávkami itraconazolu v porovnání se samostatně podávaným nirmatrelvirem/ritonavirem.

Vliv nirmatrelviru/ritonaviru na jiné léčivé přípravky byl hodnocen s midazolamem (substrátem CYP3) a dabigatranem (substrátem P-gp). Poměry test/reference upraveného geometrického průměru pro AUC_{inf} a C_{max} midazolamu byly 1 430,02 %, resp. 368,33 %, když byl midazolam podáván souběžně s opakovanými dávkami nirmatrelviru/ritonaviru v porovnání se samostatně podávaným midazolamem. Poměry test/reference upraveného geometrického průměru pro AUC_{inf} a C_{max} dabigatranu byly 194,47 %, resp. 233,06 % po podání dabigatranu s opakovanými dávkami nirmatrelviru/ritonaviru v porovnání se samostatně podávaným dabigatranem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné studie bezpečnosti s nirmatrelvirem v kombinaci s ritonavirem.

Nirmatrelvir

Studie toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné riziko způsobené nirmatrelvirem. Ve studiích fertility, embryofetálního vývoje nebo pre- a postnatálního vývoje u potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Studie u březích králíků prokázala nepříznivý pokles tělesné hmotnosti plodu při absenci významné toxicity pro matku. Odhaduje se, že systémová expozice (AUC_{24}) u králíků při maximální dávce bez nežádoucího účinku na tělesnou hmotnost plodu je přibližně 3krát vyšší než expozice u lidí při doporučené terapeutické dávce přípravku Paxlovid.

S nirmatrelvirem nebyly provedeny žádné studie kancerogenity.

Ritonavir

Studie toxicity po opakovaném podávání ritonaviru u zvířat identifikovaly jako hlavní cílové orgány játra, sítnici, štítnou žlázu a ledviny. Jaterní změny zahrnovaly hepatocelulární, biliární a fagocytární prvky a byly doprovázeny zvýšením hodnot jaterních enzymů. Hyperplazie pigmentového epitelu sítnice a degenerace sítnice byly pozorovány ve všech studiích na hlodavcích prováděných s ritonavirem, ale nebyly pozorovány u psů. Ultrastrukturální důkazy naznačují, že tyto změny sítnice mohou být sekundární k fosfolipidóze. Klinické studie však neodhalily žádný důkaz změn oka vyvolaných léčivým přípravkem u lidí. Všechny změny štítné žlázy byly po vysazení ritonaviru reverzibilní. Klinické studie u lidí neodhalily žádnou klinicky významnou změnu ve funkčních testech štítné žlázy.

Změny v ledvinách včetně tubulární degenerace, chronického zánětu a proteinurie byly zaznamenány u potkanů a zřejmě je lze připsat na vrub spontánnímu onemocnění specifickému pro konkrétní druhy. Kromě toho nebyly v klinických studiích zaznamenány žádné klinicky významné renální abnormality.

Studie genotoxicity neodhalily žádné riziko vztahující se k ritonaviru. Dlouhodobé studie kancerogenity ritonaviru u myši a potkanů odhalily tumorigenní potenciál specifický pro tyto druhy, avšak nejsou považovány za relevantní pro člověka. Ritonavir nevykazoval žádné účinky na fertilitu u potkanů.

Vývojová toxicita pozorovaná u potkanů (embryoletalita, snížená tělesná hmotnost plodu a opoždění osifikace a viscerální změny, včetně opožděného sestupu varlat) se vyskytovala hlavně při dávkách toxických pro matku. Vývojová toxicita u králíků (embryoletalita, snížená velikost vrhu a snížená tělesná hmotnost plodu) se vyskytla při dávkování toxickém pro matku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Nirmatrelvir potahované tablety

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza

Monohydrát laktózy

Sodná sůl kroskarmelózy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (E 1521)

Červený oxid železitý (E 172)

Ritonavir potahované tablety

Jádro tablety:

Kopovidon

Sorbitan-laurát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (E 1521)

Hyprolóza (E 463)

Mastek (E 553b)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Polysorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC blistry obsahující 30 tablet.

Přípravek Paxlovid je balen v krabičkách obsahujících 5 blisterů s denní dávkou v celkovém počtu 30 tablet.

Jeden denní blister obsahuje 4 tablety nirmatrelviru a 2 tablety ritonaviru pro denní a večerní dávku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1625/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. ledna 2022
Datum posledního prodloužení: 28. listopadu 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Německo

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Irsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PAXLOVID 150 mg + 100 mg potahované tablety
nirmatrelvir + ritonavir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna růžová potahovaná tableta obsahuje 150 mg nirmatrelviru.
Jedna bílá potahovaná tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
30 potahovaných tablet (20 tablet nirmatrelviru + 10 tablet ritonaviru)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Naskenujte QR kód pro informace o přípravku v národním jazyce.
Adresa URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1625/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

paxlovid

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PAXLOVID
nirmatrelvir 150 mg tablety
ritonavir 100 mg tablety

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Paxlovid 150 mg + 100 mg potahované tablety nirmatrelvir + ritonavir

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Paxlovid a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Paxlovid užívat
3. Jak se přípravek Paxlovid užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Paxlovid uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Paxlovid a k čemu se používá

Přípravek Paxlovid obsahuje dvě léčivé látky, nirmatrelvir a ritonavir ve dvou různých tabletách. Přípravek Paxlovid je protivirový lék určený k léčbě dospělých s onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a u kterých je zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění.

Onemocnění COVID-19 je způsobeno virem nazývaným koronavirus. Přípravek Paxlovid zastavuje množení viru v buňkách, a tím zastavuje množení viru v lidském těle. Pomáhá tím Vašemu tělu překonat virovou infekci a může předejít rozvoji závažné formy onemocnění.

Pokud se do 5 dnů nebudete cítit lépe nebo pokud se Vám přitíží, porad'te se se svým lékařem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Paxlovid užívat

Neužívejte přípravek Paxlovid

- jestliže jste alergický(á) na nirmatrelvir, ritonavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte některé z následujících léků. Užívání přípravku Paxlovid s těmito léky může způsobit závažné či život ohrožující nežádoucí účinky nebo ovlivnit účinek přípravku Paxlovid:
 - alfuzosin (k léčbě příznaků zvětšené prostaty)
 - ranolazin (k léčbě chronické bolesti na hrudi [angina pectoris charakterizovaná silnou svíravou bolestí])
 - amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, chinidin (k léčbě srdečních onemocnění a úpravě nepravidelného srdečního rytmu)
 - kyselina fusidová, rifampicin (k léčbě bakteriálních infekcí)
 - apalutamid, neratinib, venetoklax (k léčbě zhoubného nádorového onemocnění)

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (při prevenci a léčbě záchvatů)
- kolchicin (k léčbě dny)
- terfenadin (k léčbě alergie)
- lurasidon (k léčbě schizofrenie)
- pimozid, klozapin, kvetiapin (k léčbě závažných duševních onemocnění jako jsou schizofrenie, bipolární poruchy, těžké deprese a neobvyklé myšlenky nebo pocity)
- silodosin (k léčbě nezhoubného zvětšení prostaty)
- eplerenon a ivabradin (k léčbě problémů se srdcem a/nebo krevními cévami)
- dihydroergotamin a ergotamin (k léčbě migrenózních bolestí)
- ergometrin a methylergometrin (k zastavení nadměrného krvácení, které může nastat po porodu nebo potratu)
- cisaprid (k úlevě při některých žaludečních obtížích)
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) (rostlinný přípravek k léčbě deprese a úzkosti)
- voklosporin (k léčbě imunitních onemocnění)
- lovastatin, simvastatin, lomitapid (ke snížení hladiny cholesterolu v krvi)
- eletriptan (k léčbě migrenózních bolestí hlavy)
- avanafil, vardenafil (k léčbě poruch erekce [také známé jako impotence])
- sildenafil, tadalafil (k léčbě poruch erekce [také známé jako impotence] nebo k léčbě plicní arteriální hypertenze [vysoký krevní tlak v plicní tepně])
- klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam užívané ústy (ke zmírnění úzkosti a/nebo problémů se spánkem)
- tolvaptan k léčbě hyponatremie (nízkých hladin sodíku v krvi)

Upozornění a opatření

Alergické reakce

K alergickým reakcím včetně závažných alergických reakcí (označovaných jako „anafylaxe“) může dojít u osob užívajících přípravek Paxlovid dokonce i po 1 dávce. Přerušete užívání přípravku Paxlovid a ihned zavolejte svému lékaři, pokud se u Vás objeví jakýkoli z následujících příznaků alergické reakce:

- obtížné polykání nebo dýchání
- otok jazyka, úst a obličeje
- zúžení hrdla
- chrapot
- svědění
- vyrážka na kůži

Onemocnění jater

Informujte svého lékaře, pokud máte nebo jste prodělal(a) onemocnění jater. U pacientů užívajících ritonavir se vyskytly neobvyklé hodnoty jaterních enzymů, zánět jater a žloutenka.

Onemocnění ledvin

Informujte svého lékaře, pokud máte nebo jste prodělal(a) onemocnění ledvin.

Riziko rozvoje HIV-1 rezistence

Pokud máte neléčenou nebo nekontrolovanou infekci HIV, může přípravek Paxlovid vést k tomu, že některé léky proti HIV nebudou v budoucnu tak dobře fungovat.

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek Paxlovid dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože u dětí a dospívajících nebyl přípravek Paxlovid zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Paxlovid

Existují další léky, které se nemají užívat souběžně s přípravkem Paxlovid. Informujte svého lékaře (své lékařě) nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat:

- léčivé přípravky používané k léčbě zhoubných nádorových onemocnění, jako jsou afatinib, abemaciclib, apatulamid, ceritinib, dasatinib, enkorafenib, fostamatinib, ibrutinib, nilotinib, vinblastin a vinkristin
- léčivé přípravky používané k ředění krve (antikoagulační), jako jsou warfarin, rivaroxaban a dabigatran
- léčivé přípravky používané k léčbě křečí, jako jsou divalproex a lamotrigin
- léčivé přípravky používané k ukončení kouření, jako je bupropion
- léčivé přípravky používané k léčbě alergií, jako jsou fexofenadin a loratadin
- léčivé přípravky používané k léčbě mykotických (plísňových) infekcí, jako jsou itraconazol a vorikonazol
- léčivé přípravky používané k léčbě Cushingova syndromu (kdy tělo vytváří nadbytečné množství kortizolu), jako je ketakonazol v tabletách
- léčivé přípravky používané k léčbě infekce HIV, jako jsou efavirenz, maravirok, raltegravir a zidovudin
- léčivé přípravky používané k léčbě infekcí (např. antibiotika a přípravky proti mykobakteriím), jako jsou atovachon, klarithromycin, erythromycin, bedachilin, rifabutin, delamanid a sulfamethoxazol/trimethoprim
- léčivé přípravky používané k léčbě duševních poruch nebo poruch nálady, jako jsou haloperidol, risperidon a thioridazin
- léčivé přípravky používané k léčbě vysokého tlaku v krevních cévách, které zásobují plíce, jako jsou bosentan a riociguát
- léčivé přípravky používané k léčbě vysokého tlaku (hypertenze), jako jsou amlodipin, diltiazem, lerkandipin a nifedipin
- léčivé přípravky používané k léčbě srdečních onemocnění a úpravě nepravidelného srdečního rytmu, jako je digoxin
- léčivé přípravky používané k léčbě virového zánětu jater C, jako je glekaprevir/pibrentasvir
- léčivé přípravky používané ke snížení krevní hladiny cholesterolu, jako jsou atorvastatin, fluvastatin, pravastatin a rosuvastatin
- léčivé přípravky používané k potlačení imunitního systému, jako je cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus
- léčivé přípravky používané k léčbě silné bolesti, jako jsou morfin, fentanyl, methadon, buprenorfin, jiné léky podobné morfinu a piroxikam
- léčivé přípravky používané jako sedativa, hypnotika a přípravky na spaní, jako jsou alprazolam, buspiron a zolpidem
- steroidy včetně kortikosteroidů používané k léčbě zánětu, jako jsou betamethason, budesonid, ciklesonid, dexamethason, flutikason, prednisolon, prednison a triamcinolon
- léčivé přípravky používané k léčbě astmatu a jiných plicních obtíží, např. chronické obstrukční plicní nemoci [CHOPN], jako jsou salmeterol a theofylin
- léčivé přípravky používané k léčbě deprese, jako jsou amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin a sertralin
- léčivé přípravky používané k léčbě štítné žlázy, jako je levothyroxin
- kterýkoliv z následujících dalších specifických léčivých přípravků:
 - antikoncepce obsahující ethinylestradiol podávaná ústy nebo ve formě náplastí a používaná jako prevence otěhotnění
 - midazolam podávaný injekčně (používá se k navození velmi uvolněného stavu klidu a ospalosti během lékařského vyšetření či výkonu nebo k umělému usnutí pacienta)

Mnoho léků se může s přípravkem Paxlovid vzájemně ovlivňovat. **Sestavte si seznam svých léků, který ukážete svému lékaři (svým lékařům) a lékárníkovi.** Nezačínajte užívat nový lék, aniž byste o tom informoval(a) svého lékaře (své lékařě). Lékař (lékaři) Vám může (mohou) sdělit, zda je bezpečné užívat přípravek Paxlovid s jinými léky.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není dostatek informací vedoucích k ujištění, že užívání přípravku Paxlovid v těhotenství je bezpečné. Jste-li těhotná, použití přípravku Paxlovid se nedoporučuje, pokud Váš klinický stav tuto léčbu nevyžaduje. Doporučuje se, abyste se během užívání přípravku Paxlovid a jako preventivní opatření i po dobu 7 dnů po ukončení léčby zdržela sexuální aktivity nebo používala účinnou antikoncepci. Pokud užíváte hormonální antikoncepci, doporučuje se navíc použití kondomu nebo jiné nehormonální typy antikoncepce, protože přípravek Paxlovid může snížit účinek Vaší antikoncepce. Váš lékař Vám doporučí délku používání těchto doplňkových antikoncepčních opatření.

Neexistují žádné informace o použití přípravku Paxlovid při kojení. Během užívání přípravku Paxlovid a jako preventivní opatření i po dobu 7 dnů po ukončení léčby nekojte své dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se vliv přípravku Paxlovid na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Paxlovid obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Paxlovid obsahuje sodík

Každá z tablet nirmatrelviru a ritonaviru obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že jsou v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Paxlovid užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Paxlovid obsahuje 2 léčiva: nirmatrelvir a ritonavir. Doporučená dávka je 2 tablety nirmatrelviru (ružová tableta) s 1 tabletou ritonaviru (bílá tableta) užívané ústy dvakrát denně (ráno a večer).

Doba léčby je 5 dnů. U každé dávky užíjte všechny 3 tablety najednou.

Jestliže trpíte onemocněním ledvin, obraťte se na svého lékaře ohledně vhodné dávky přípravku Paxlovid.

Spolkněte celé tablety. Tablety nežvýkejte, nerozlamujte ani nedrťte. Přípravek Paxlovid se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Paxlovid, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš velkou dávku přípravku Paxlovid, zavolejte svému lékaři nebo se ihned dostavte na nejbližší nemocniční pohotovost.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Paxlovid

Pokud vynecháte dávku přípravku Paxlovid a uplyne méně než 8 hodin od doby, kdy ji obvykle užíváte, užíjte ji, jakmile si vzpomenete. Pokud vynecháte dávku a uplyne více než 8 hodin, vynechejte zapomenutou dávku a užíjte další dávku v obvyklou dobu. Neužívejte 2 dávky přípravku Paxlovid současně.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Paxlovid

I když se budete cítit lépe, nepřestávejte užívat přípravek Paxlovid bez porady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- průjem
- zvracení
- pocit na zvracení
- změněné vnímání chuti
- bolest hlavy

Méně časté: mohou postihnout až 1 osobu ze 100

- alergické reakce (např. svědění nebo kožní vyrážka)
- bolest břicha

Vzácné: mohou postihnout až 1 osobu z 1 000

- závažné alergické reakce označované jako „anafylaxe“ (např. otok jazyka, úst a obličeje, obtížné polykání nebo dýchání, zúžení hrdla nebo chraptot)
- malátnost

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Paxlovid uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Paxlovid obsahuje

- Léčivými látkami v tomto přípravku jsou nirmatrelvir a ritonavir.
 - Jedna růžová potahovaná tableta obsahuje 150 mg nirmatrelviru.
 - Jedna bílá potahovaná tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.
- Dalšími složkami v tabletě nirmatrelviru jsou mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktózy (viz bod 2, „Přípravek Paxlovid obsahuje laktózu“), sodná sůl kroskarmelózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a natrium-stearyl-fumarát (viz bod 2, „Přípravek Paxlovid obsahuje sodík“). Potahová vrstva tablety obsahuje hyprolózu, oxid titaničitý, makrogol a červený oxid železitý.
- Dalšími složkami v tabletě ritonaviru jsou kopovidon, sorbitan-laurát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hydrogenfosforečnan vápenatý, natrium-stearyl-fumarát. Potahová vrstva tablety obsahuje hypromelózu, oxid titaničitý, makrogol, hyprolózu, mastek, koloidní bezvodý oxid křemičitý a polysorbát 80.

Jak přípravek Paxlovid vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku Paxlovid jsou k dispozici v krabičce obsahující 5 blistrů s denní dávkou obsaženou v 1 blistru a s celkem 30 tabletami.

Jeden denní blister obsahuje 4 tablety nirmatrelviru (jedna se 150 mg) a 2 tablety ritonaviru (jedna se 100 mg) a udává, které tablety se mají užívat ráno a které večer (symbol slunce a měsíce).

Potahované tablety nirmatrelviru 150 mg jsou růžové, oválné a mají vyražený nápis „PFE“ na jedné straně a „3CL“ na straně druhé.

Potahované tablety ritonaviru 100 mg jsou bílé až téměř bílé ve tvaru tobolky s vyraženým nápisem „H“ na jedné straně a „R9“ na straně druhé.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Německo

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Tel: + 34 91 490 9 900

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
Farmacevtske dejavnosti, Lublaň
Tel: +386 (0)1 52 11 400

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Naskenujte kód pomocí mobilního zařízení a získejte příbalovou informaci v různých jazycích.



Adresa URL: <https://pfi.st/c19oralrx>

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.