

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

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.

Podávání přípravku Paxlovid není možné zahájit bezprostředně po vysazení kteréhokoliv z následujících léčivých přípravků z důvodu doznívajícího účinku nedávno vysazeného induktoru CYP3A (viz bod 4.5).

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

- Antagonista alfa₁-adrenoreceptorů: alfuzosin
- Analgetika: pethidin, dextropropoxyfen
- Antianginóza: ranolazin
- Cytostatika: neratinib, venetoklax
- Antiarytmika: amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin
- Antibiotika: kyselina fusidová, rifampicin
- Antikonvulziva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- Antiuratika: kolchicin
- Antihistaminika: astemizol, terfenadin
- Antipsychotika/neuroleptika: lurasidon, pimozid, klozapin, kvetiapin
- Námelové alkaloidy: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin
- Prokinetika: cisaprid
- Rostlinné přípravky: třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)
- Přípravky upravující hladinu lipidů:
 - Inhibitory HMG Co-A reduktázy: lovastatin, simvastatin
 - Inhibitor mikrozomálního triacylglyceroly transferujícího proteinu (MTTP): lomitapid
- Inhibitory PDE5: avanafil, sildenafil, vardenafil
- Sedativa/hypnotika: klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorální midazolam a triazolam

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko závažných nežádoucích účinků z důvodu interakcí s jinými léčivými 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.

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 expozičních souběžně podávaných léčivých přípravků;
- klinicky významným nežádoucím účinkům v důsledku vyšších expozičních 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.

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

Přípravek Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) je inhibitorem CYP3A a může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou primárně metabolizovány CYP3A. Zdá se, že léčivé přípravky, které jsou rozsáhle metabolizovány CYP3A a u kterých je významný efekt prvního průchodu, jsou nejvíce náchylné k velkému nárůstu expozice při souběžném podávání s nirmatrelvirem/ritonavirem. 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).

Ritonavir má vysokou afinitu k několika izoformám cytochromu P450 (CYP) a může inhibovat oxidaci v následujícím pořadí: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir má také vysokou afinitu k P-glykoproteinu (P-gp) a může tento transportér inhibovat. Ritonavir 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.

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 (viz tabulka 2).

Nirmatrelvir a ritonavir jsou substráty CYP3A, proto léčivé přípravky, které indukují CYP3A, mohou snížit plazmatické koncentrace nirmatrelviru a ritonaviru a snížit terapeutický účinek přípravku Paxlovid.

Jako **konzervativní opatření** mají pro přípravek Paxlovid platit lékové interakce týkající se ritonaviru používaného při chronické infekci HIV (600 mg BID při původním použití jako antiretrovirotikum a 100 mg BID při souběžném použití s antiretrovirotiky k optimalizaci jejich farmakokinetiky). Budoucí výzkumy by mohly vést k úpravě doporučení týkajících se lékových interakcí při 5denní léčbě přípravkem 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	<p>↑Buprenorfin (57 %, 77 %), ↑Norbuprenorfin (33 %, 108 %)</p> <p>↑Pethidin, ↑Dextropropoxyfen</p> <p>↓Piroxikam</p> <p>↑Fentanyl</p> <p>↑Methadon (36 %, 38 %)</p>	<p>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.</p> <p>Zvýšené plazmatické koncentrace norpethidinu a dextropropoxyfenu mohou vést k závažné respirační depresi nebo hematologickým abnormalitám, a proto jsou tyto přípravky kontraindikovány (viz bod 4.3).</p> <p>Snížená expozice piroxikamu kvůli indukci CYP2C9 přípravkem Paxlovid.</p> <p>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.</p> <p>Při souběžném užívání s ritonavirem</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
	↓Morfín	<p>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.</p> <p>Hladiny morfinu mohou být sníženy z důvodu indukce glukuronidace souběžně užívaným ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky.</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, ↑Bepridil ↑Dronedaron, ↑Enkainid ↑Flekainid, ↑Propafenon, ↑Chinidin</p> <p>↑Digoxin</p>	<p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně povede ke zvýšení plazmatických koncentrací amiodaronu, bepridilu, dronedaronu, enkainidu, 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.</p>
Antiastmatika	↓Theofylin (43 %, 32 %)	<p>Zvýšená dávka theofylinu může být vyžadována při souběžném podávání s ritonavirem z důvodu indukce CYP1A2.</p>
Cytostatika	<p>↑Afatinib</p> <p>↑Abemaciklib</p> <p>↑Apalutamid</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>Sérové koncentrace mohou být zvýšeny kvůli inhibici CYP3A4 ritonavirem. Je nutné vyvarovat se společného 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>Apalutamid je středně silný až silný induktor CYP3A4, což může vést ke</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 ↑Vinkristin ↑Vinblastin</p> <p>↑Enkorafenib</p> <p>↑Fostamatinib</p> <p>↑Ibrutinib</p>	<p>snížení expozice nirmatrelviru/ritonaviru a potenciální ztrátě virologické odpovědi. 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 se nedoporučuje.</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, pacienti je nutné pečlivě sledovat s ohledem na bezpečnost.</p> <p>Společné podávání fostamatinibu s ritonavirem může zvýšit expozici metabolitu fostamatinibu 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 fostamatinibu.</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</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>používat ritonavir, snižte dávku ibrutinibu 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>↑Rivaroxaban (153 %, 53 %)</p> <p>↑Vorapaxar</p> <p>Warfarin, ↑↓S-warfarin (9 %, 9 %), ↓↔R-warfarin (33 %)</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 ritonaviru u pacientů užívajících rivaroxaban nedoporučuje.</p> <p>Sérové koncentrace mohou být zvýšené kvůli inhibici CYP3A ritonavirem. Souběžné podávání vorapaxaru s přípravkem Paxlovid se nedoporučuje (viz SmPC vorapaxaru).</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 Fenytoin	Karbamazepin, fenobarbital a fenytoin jsou silné induktory CYP3A4 a to může způsobit sníženou expozici nirmatrelviru

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>↓Divalproex Lamotrigin Fenytoin</p>	<p>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>
Antidepresiva	<p>↑Amitriptylin Fluoxetin Imipramin Nortriptylin Paroxetin Sertralin</p> <p>↑Desipramin (145 %, 22 %)</p>	<p>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).</p> <p>Hodnoty AUC a C_{max} 2-hydroxy metabolitu byly sníženy o 15 %, resp. 67 %. Při souběžném podávání s ritonavirem se doporučuje snížení dávky desipraminu.</p>
Antiuratika	↑Kolchicin	<p>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).</p>
Antihistaminika	<p>↑Astemizol ↑Terfenadin</p> <p>↑Fexofenadin</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace astemizolu a terfenadinu. Tím je zvýšeno riziko závažných arytmií, a proto je souběžné podání s přípravkem Paxlovid kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Ritonavir může modifikovat vylučování fexofenadinu zprostředkované P-gp, je-li podáván k optimalizaci farmakokinetiky, což vede ke zvýšeným koncentracím fexofenadinu.</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
	↑Loratadin	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.
Antiinfektiva	<p>↑Rifabutin (4násobek, 2,5násobek), ↑25-<i>O</i>-desacetyl metabolit rifabutinu (38násobek, 16násobek)</p> <p>↓Vorikonazol (39 %, 24 %)</p> <p>↑Ketokonazol (3,4násobek, 55 %)</p> <p>↑Itrakonazol^a, ↑Erythromycin</p> <p>↓Atovachon</p> <p>↑Bedachilin</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>Souběžnému podávání vorikonazolu a ritonaviru podávaného k optimalizaci farmakokinetiky je třeba se vyhnout, pokud vyhodnocení přínosu a rizika pro pacienta neodůvodňuje podávání vorikonazolu.</p> <p>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.</p> <p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací itrakonazolu a erythromycinu. Pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků se doporučuje v případě, že se erythromycin nebo itrakonazol souběžně podává s ritonavirem.</p> <p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky indukuje glukuronidaci, a v důsledku toho se očekává snížení plazmatických koncentrací atovachonu. Pečlivé sledování sérových hladin nebo terapeutických účinků se doporučuje v případě, kdy je atovachon souběžně podáván s ritonavirem.</p> <p>K dispozici není žádná studie interakce pouze se samotným ritonavirem. Kvůli riziku nežádoucích příhod souvisejících s</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>Delamanid</p> <p>↑Klarithromycin (77 %, 31 %), ↓14-OH metabolit klarithromycinu (100 %, 99 %)</p> <p>Sulfamethoxazol/trimethoprim</p> <p>↑Kyselina fusidová</p> <p>Rifampicin</p>	<p>bedachilinem je nutné vyhnout se souběžnému podávání. Pokud přínos převáží nad rizikem, je třeba při souběžném podávání bedachilinu s ritonavirem postupovat s opatrností. Doporučuje se častější monitorování elektrokardiogramu a monitorování hladin aminotransferáz (viz SmPC bedachilinu).</p> <p>K dispozici není žádná studie interakce pouze se samotným ritonavirem. Ve studii lékových interakcí s delamanidem 100 mg podávaným dvakrát denně a lopinavirem/ritonavirem 400/100 mg podávanými dvakrát denně po dobu 14 dnů zdravým dobrovolníkům byla expozice metabolitu delamanidu DM-6705 zvýšena o 30 %. Pokud je společné podávání delamanidu s ritonavirem považováno za nezbytné, je vzhledem k riziku prodloužení QTc intervalu spojenému s DM-6705 doporučeno během celého období léčby delamanidem velmi časté monitorování EKG (viz bod 4.4 a viz SmPC delamanidu).</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 nutno zvážit snížení dávky klarithromycinu: u pacientů s clearance kreatininu od 30 do 60 ml/min je nutné snížit dávku o 50 %, u pacientů s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min je zapotřebí dávku snížit o 75 %.</p> <p>Změna dávky sulfamethoxazolu/trimethoprimu během souběžné podávání léčby není nezbytná.</p> <p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšení plazmatických koncentrací kyseliny fusidové i ritonaviru, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Rifampicin je silný induktor CYP3A4 a to může vést ke snížené expozici</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
		nirmatrelviru/ritonaviru a potenciální ztrátě virologické odpovědi. Souběžné používání rifampicinu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).
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 efavirenzu 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>
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.
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 antiretrovirových 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</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	kontraindikováno (viz bod 4.3). 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).
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	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací antagonistů kalciových kanálů. Pokud jsou tyto léky podávány souběžně s ritonavirem, doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků.
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 ↑Methylegometrin	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 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 reduktázy	↑Atorvastatin Fluvastatin Lovastatin	Očekává se, že inhibitory HMG-CoA reduktázy, které jsou vysoce dependentní na metabolismu CYP3A, jako jsou

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
	Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	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 pacienty 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 reduktázy, 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 antikoncepčních přípravků obsahujících estradiol.
Imunosupresiva	↑Cyklosporin ↑Takrolimus ↑Everolimus	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací cyklosporinu, takrolimu nebo everolimu. Pokud jsou tyto léky podávány současně s ritonavirem, doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků
Přípravky upravující hladinu lipidů	↑Lomitapid	Inhibitory CYP3A4 zvyšují expozici lomitapidu, přičemž silné inhibitory zvyšují expozici přibližně 27krát. Kvůli

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
		inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací lomitapidu. Souběžné používání lomitapidu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz SmPC lomitapid) (viz bod 4.3).
Inhibitory fosfodiesterázy (PDE5)	<p>↑Avanafil (13násobek, 2,4násobek)</p> <p>↑Sildenafil (11násobek, 4násobek)</p> <p>↑Tadalafil (124 %, ↔)</p> <p>↑Vardenafil (49násobek, 13násobek)</p>	<p>Souběžné podávání avanafilu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Při současném podávání sildenafilu k léčbě erektilní dysfunkce a ritonaviru podávaného jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky je zapotřebí opatrnosti a dávky sildenafilu nemají v žádném případě přesáhnout 25 mg za 48 hodin. Souběžné podávání sildenafilu s přípravkem PAXLOVID je kontraindikováno u pacientů s plicní arteriální hypertenzí (viz bod 4.3).</p> <p>Je třeba věnovat pozornost souběžnému užití tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce a ritonaviru podávaného jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky při souběžném snížení dávek nepřekračujících 10 mg tadalafilu každých 72 hodin spolu se zvýšeným sledováním nežádoucích účinků</p> <p>Souběžné používání vardenafilu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
Sedativa/hypnotika	<p>↑Klorazepát</p> <p>↑Diazepam</p> <p>↑Estazolam</p> <p>↑Flurazepam</p> <p>↑Perorální a parenterální midazolam</p>	<p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšené plazmatické koncentrace klorazepátu, diazepam, estazolamu a flurazepamu, 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 midazolamu. Očekává se, že plazmatické koncentrace midazolamu budou významně vyšší v případě, že bude midazolam podáván perorálně. Proto se přípravek Paxlovid nemá souběžně podávat s perorálně podávaným midazolamem (viz bod 4.3), zatímco při souběžném podávání přípravku Paxlovid a parenterálního midazolamu je nutno postupovat</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>↑Triazolam (> 20násobek, 87 %)</p> <p>↓Pethidin (62 %, 59 %), ↓Metabolit norpethidinu (47 %, 87 %)</p> <p>↑Alprazolam (2,5násobek, ↔)</p> <p>↑Buspiron</p>	<p>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> <p>Používání pethidinu a ritonaviru je kontraindikováno kvůli zvýšeným koncentracím metabolitu, norpethidinu, který má jak analgetické, tak stimulační účinky na CNS. Zvýšené koncentrace norpethidinu mohou zvyšovat riziko jeho působení na CNS (např. záchvaty křečí) (viz bod 4.3).</p> <p>Po zavedení ritonaviru 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>
Hypnotika	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem a ritonavir mohou být podávány společně za pečlivého sledování s ohledem na nadměrné sedativní účinky.

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
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..
Steroidy	<p>Inhalační, injekční nebo intranazální flutikason-propionát Budesonid Triamcinolon</p> <p>↑Dexamethason</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 snížené 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</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
	↑Prednisolon (28 %, 9 %)	terapeutických a nežádoucích účinků. 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.
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.

Zkratky: ALT = alaninaminotransferáza, AUC = plocha pod křivkou

Účinek jiných léčivých přípravků na nirmatrelvir

Souběžné podání opakovaných perorálních 200mg dávek itrakonazolu zvýšilo AUC_{tau} a C_{max} nirmatrelviru. Poměry upravených geometrických průměrů (90% CI) pro AUC_{tau} a C_{max} nirmatrelviru byly 138,82 % (129,25 %; 149,11 %) resp. 118,57 % (112,50 %; 124,97 %), pokud byl nirmatrelvir/ritonavir podán souběžně s více dávkami itrakonazolu v porovnání s nirmatrelvirem/ritonavirem podávaným samostatně.

Souběžné podání opakovaných perorálních 300mg dávek karbamazepinu snížilo AUC_{tau} a C_{max} nirmatrelviru. Poměry upravených geometrických průměrů (90% CI) pro AUC_{tau} a C_{max} nirmatrelviru byly 44,50 % (90% CI: 33,77 %; 58,65 %) resp. 56,82 % (90% CI: 47,04 %; 68,62 %), pokud byl nirmatrelvir/ritonavir podán v dávce 300 mg/100 mg souběžně s opakovanými dávkami karbamazepinu v porovnání s nirmatrelvirem/ritonavirem podávaným samostatně.

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 nejsou k dispozici.

U žádné dávky nirmatrelviru testované ve studiích embryofetální vývojové toxicity u potkanů nebo králíků nebyl pozorován žádný vliv na morfologii plodu nebo embryofetální životaschopnost, přestože u králíků byla pozorována nižší tělesná hmotnost plodu (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 kojene 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 kojene novorozence/děti nebo na tvorbu mléka. Riziko pro kojene 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) každých 12 hodin po dobu 5 dnů a během 34 dnů po poslední dávce byly dysgeuzie (5,6 %), průjem (3,1 %), bolest hlavy (1,4 %) a zvracení (1,1 %).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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 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*

* Nežádoucí účinek zjištěný po uvedení přípravku na trh

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 proteáz, ATC kód: J05AE30

Mechanismus účinku

Nirmatrelvir je peptidomimetický inhibitor hlavní proteázy SARS-CoV-2 (Mpro), rovněž uváděné jako proteáza 3C-like (3CLpro) nebo proteáza nsp5. Inhibice proteázy SARS-CoV-2 Mpro 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 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). Varianta beta (B.1.351) byla nejméně citlivou testovanou variantou s přibližně 43,3násobně sníženou citlivostí k izolátu USA-WA1/2020.

Rezistence

V současnosti nejsou k dispozici žádné informace o antivirové rezistenci SARS-CoV-2 k nirmatrelviru. Studie hodnotící selekci rezistence k nirmatrelviru se SARS-CoV-2 v buněčné kultuře a klinické studie nebyly dokončeny. K dispozici je pouze selekční studie rezistence *in vitro* s proteázou (MHV)-Mpro myšího viru hepatitidy. Tato studie ukázala 4,4- až 5násobné snížení citlivosti nirmatrelviru proti mutantním variantám virů s 5 mutacemi (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) v proteáze MHV1-Mpro po 10 pasážích v buněčné kultuře. Význam tohoto výsledku pro SARS-CoV-2 není znám.

Klinická účinnost

Účinnost přípravku Paxlovid je založena na průběžné analýze a podpůrné finální analýze studie EPIC-HR, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 2/3 u nehospitalizovaných symptomatických dospělých účastníků s laboratorně potvrzenou diagnózou infekce SARS-CoV-2. Způsobili 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 léčeni účastníci s nástupem příznaků do ≤ 3 dnů, kteří ve výchozím stavu nedostávali a ani se u nich neočekávalo, že budou dostávat monoklonální protilátku (mAb) pro terapii onemocnění COVID-19], v souboru pacientů mITT1 (všichni léčeni 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 léčeni 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 Afroameričané a 14 % byli Asijci; 45 % byli Hispánci nebo Latinoameričané; 66 % účastníků mělo nástup příznaků do ≤ 3 dnů od zahájení 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 > 10⁷ (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 subjektů 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 3 uvádí výsledky primárního cílového parametru v analyzované populaci mITT1 ze všech údajů k datu ukončení studie.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti u nehospitalizovaných dospělých s onemocněním COVID-19, kteří obdrželi dávku během 5 dnů od nástupu příznaků, a kteří nepodstoupili léčbu monoklonální protilátkou 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 (%)	8 (0,8 %)	66 (6,3 %)
Snížení oproti placebu ^a [95% CI], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Mortalita ze všech příčin do 28. dne, %	0	12 (1,1 %)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti.

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

Tabulka 3: Výsledky účinnosti u nehospitalizovaných dospělých s onemocněním COVID-19, kteří obdrželi dávku během 5 dnů od nástupu příznaků, a kteří nepodstoupili léčbu monoklonální protilátkou proti COVID-19 ve výchozím stavu (populace pacientů mITT1)

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 -5,2 % s 95% CI (-7,9 %; -2,5 %) 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 subjektů. Míry příhod byly 5/697 (0,72 %) ve skupině s přípravkem Paxlovid a 44/682 (6,45 %) ve skupině s placebem.

Tabulka 4: 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 (%)	7 (1,4 %)	58 (11,5 %)
Odhadovaný poměr za 28 dní [95% CI], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Relativní redukce vzhledem k placebu [95% CI]	-10,25 (-13,8; -7,21)	
p-hodnota	p<0,0001	
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)
Relativní redukce vzhledem k placebu [95% CI]	-1,34 (-2,45; -0,23)	
p-hodnota	p=0,0180	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; mITT = modifikovaná populace intent-to-treat. Všichni účastníci náhodně přiřazeni 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 podílů 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.

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

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.

Ritonavir se podává s nirmatrelvirem k optimalizaci farmakokinetiky, což vede k vyšším systémovým koncentracím 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 mírně zvýšilo expozici nirmatrelviru (přibližně 15% zvýšení průměrné C_{max} a 1,6% zvýšení průměrné AUC_{last}) oproti stavům nalačno po podání suspenzní formy nirmatrelviru podávané společně s tabletami 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 CYP3A4. Nirmatrelvir v klinicky relevantních koncentracích reverzibilně neinhubuje CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 nebo CYP1A2 v prostředí *in vitro*. Nirmatrelvir není induktorem ani substrátem jiných enzymů CYP jiných než CYP3A, jehož je nirmatrelvir/ritonavir inhibítorem. Podávání nirmatrelviru spolu s ritonavirem 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 cytochrom P450 3A (CYP3A) je hlavní izoformou zapojenou do metabolismu ritonaviru, i když i CYP2D6 přispívá k tvorbě oxidačního metabolitu M–2.

Nízké dávky ritonaviru prokázaly výrazné účinky na farmakokinetiku jiných inhibitorů proteázy (a dalších produktů metabolizovaných CYP3A4) a jiné inhibitory proteázy mohou ovlivnit farmakokinetiku ritonaviru.

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

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 porovnávaný středně těžkou poruchou 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 inhibítoem 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

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)
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Polysorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem.

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. leden 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**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
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).

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle článku 14a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem zlepšení popisu kontrolní strategie a k potvrzení konzistentního profilu nečistot, je nutné doplnit další detaily do výrobního procesu navrženého pro léčivou látku nirmatrelvir pro komerční dodávky.	30. červen 2022
Pro zajištění ucelené kontroly nečistot v průběhu životního cyklu přípravku je nutné zavést kontrolní strategii u léčivé látky nirmatrelvir pro nečistoty včetně disymetrických nečistot a léčivou látku.	30. červen 2022
Pro zajištění ucelené kontroly nečistot v průběhu životního cyklu přípravku je nutné poskytnout úplné validační údaje pro HPLC metodu pro analytické testování a testování nečistot, a pro metodu zbytkových rozpouštědel používanou při kontrole léčivé látky nirmatrelvir.	30. červen 2022

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

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, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a u kterých je zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19.

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, poradte 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)
 - pethidin, dextropropoxyfen (k úlevě od bolesti)
 - ranolazin (k léčbě chronické bolesti na hrudi [angina pectoris charakterizovaná silnou svíravou bolestí])
 - neratinib, venetoklax (k léčbě zhoubného nádorového onemocnění)
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin (k léčbě srdečních onemocnění a úpravě nepravidelného srdečního rytmu)
 - kyselina fusidová, rifampicin (k léčbě bakteriálních infekcí)

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (při prevenci a léčbě záchvatů)
- kolchicin (k léčbě dny)
- astemizol, terfenadin (k léčbě alergie)
- lurasidon (k léčbě schizofrenie)
- pimozid, klozapin, kvetiapin (k léčbě závažných duševních onemocnění jako jsou schizofrenie, bipolární poruchy, těžké deprese a neobvyklých myšlenek nebo pocitů)
- 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)
- lovastatin, simvastatin, lomitapid (ke snížení hladiny cholesterolu v krvi)
- avanafil, vardenafil (k léčbě poruch erekce [také známé jako impotence])
- sildenafil používaný k léčbě plicní arteriální hypertenze (vysoký krevní tlak v plicní tepně)
- klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam užívané ústy (k zmírnění úzkosti a/nebo problémů se spánkem)

Upozornění a opatření

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 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, fostamatiniib, ibrutinib, nilotinib, vinblastin a vinkristin
- léčivé přípravky používané k ředění krve (antikoagulancia), jako jsou warfarin, rivaroxaban, vorapaxar
- 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, kyselina fusidová, 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 riocigvát
- léčivé přípravky používané k léčbě vysokého tlaku (hypertenze), jako jsou amlodipin, diltiazem 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, takrolimus a everolimus
- léčivé přípravky používané k léčbě silné bolesti, jako jsou morfin, fentanyl, methadon, buprenorfin, norbuprenorfin, 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, methylprednisolon, mometason, 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, sertralin a desipramin
- léčivé přípravky používané k léčbě poruch erekce (také známé jako impotence), jako jsou sildenafil a tadalafil
- 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 a lékárníkovi.** Nezačínajte užívat nový lék, aniž byste o tom informoval(a) svého lékaře. Lékař Vám může 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 druhy 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, poradte 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), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

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

Doba léčby trvá 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

- bolest břicha

Vzácné: mohou postihnout až 1 osobu z 1000

- 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.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

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

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)10 406 43 01

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

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

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
Farmaceutvske 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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

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

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

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



Adresa URL: <https://pfizer.cz/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.