

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ružičasta filmom obložena tableta sadrži 150 mg nirmatrelvir.

Jedna bijela filmom obložena tableta sadrži 100 mg ritonavira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna ružičasta filmom obložena tableta od 150 mg nirmatrelvira sadrži 176 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Nirmatrelvir

Filmom obložena tableta (tableta).

Ružičaste, ovalne tablete duge oko 17,6 mm i široke oko 8,6 mm s utisnutom oznakom „PFE“ na jednoj strani i „3CL“ na drugoj strani.

Ritonavir

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijele do gotovo bijele tablete u obliku kapsule duge oko 17,1 mm i široke oko 9,1 mm s utisnutom oznakom „H“ na jednoj strani i „R9“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Paxlovid je indiciran za liječenje koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) u odraslih osoba kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom i koji imaju povećan rizik od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19 (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučeno doziranje je 300 mg nirmatrelvir (dvije tablete od 150 mg) zajedno sa 100 mg ritonavira (jedna tableta od 100 mg), primijenjeno peroralno svakih 12 sati tijekom 5 dana. Paxlovid treba primijeniti što je prije moguće nakon postavljanja dijagnoze bolesti COVID-19 i unutar 5 dana od pojave simptoma. Preporučuje se provođenje cjelokupnog 5-dnevnog ciklusa liječenja čak i ako je bolesniku potrebna hospitalizacija zbog teškog ili kritičnog oblika bolesti COVID-19 nakon početka liječenja lijekom Paxlovid.

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Paxlovid i primijeti unutar 8 sati od vremena kada se obično uzima,

bolesnik je treba uzeti što je prije moguće i nastaviti s normalnim rasporedom doziranja. Ako bolesnik propusti dozu lijeka, a prošlo je više od 8 sati od vremena kada se obično uzima, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu i umjesto nje treba uzeti sljedeću dozu u redovno vrijeme prema rasporedu. Bolesnik ne smije uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadio zaboravljenu dozu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu potrebne nikakve prilagodbe doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR \geq 60 do $<$ 90 ml/min). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR \geq 30 do $<$ 60 ml/min) dozu lijeka Paxlovid treba smanjiti na 150 mg/100 mg nirmatrelvira/ritonavira svakih 12 sati tijekom 5 dana kako bi se izbjegla prekomjerna izloženost (navedena prilagodba doze nije klinički ispitana). Paxlovid se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega [eGFR $<$ 30 ml/min, uključujući bolesnike u završnom stadiju bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) na hemodijalizi] (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Posebno upozorenje za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega

Blister s dnevnom dozom sadrži dva odvojena dijela od kojih svaki sadrži dvije tablete nirmatrelvir i jednu tabletu ritonavira, što odgovara dnevnoj primjeni kod standardne doze.

Stoga je bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega potrebno upozoriti na činjenicu da oni trebaju uzimati samo jednu tabletu nirmatrelvira s tabletom ritonavira svakih 12 sati.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doziranja lijeka Paxlovid u bolesnika s blagim (Child Pugh stadij A) ili umjerenim (Child Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre. Lijek Paxlovid ne smije se primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Istodobna terapija režimom koji sadrži ritonavir ili kobicistat

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Paxlovid. Bolesnici s dijagnozom infekcije virusom humane imunodeficiencije (engl. *human immunodeficiency virus*, HIV) ili virusom hepatitisa C (HCV), koji primaju režim terapije koji sadrži ritonavir ili kobicistat, trebaju nastaviti sa svojim liječenjem kako je indicirano.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Paxlovid u bolesnika u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Nirmatrelvir se mora istodobno primijeniti s ritonavikom. Ako se nirmatrelvir ne primijeni pravilno, istodobno s ritonavikom, to će dovesti do razina te djelatne tvari u plazmi koje neće biti dostatne za postizanje željenog terapijskog učinka.

Paxlovid se može uzimati s hranom ili bez nje. Tablete treba progutati cijele, a ne žvakati ih, lomiti ili drobiti, budući da nema trenutno dostupnih podataka o takvom načinu primjene.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Lijekovi čiji klirens uvelike ovisi o enzimu CYP3A i čije su povišene koncentracije povezane s ozbiljnim i/ili životno opasnim reakcijama.

Lijekovi koji su snažni induktori enzima CYP3A jer značajno smanjene koncentracije nirmatrelvir/ritonavira u plazmi mogu biti povezane s mogućim gubitkom virološkog odgovora i mogućom rezistencijom.

S primjenom lijeka Paxlovid ne može se započeti odmah nakon prekida primjene bilo kojeg od lijekova navedenih u nastavku teksta zbog odgođenog prestanka djelovanja nedavno obustavljenog induktora enzima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Popis lijekova naveden u nastavku služi kao informacija i ne smatra se sveobuhvatnim popisom svih mogućih lijekova koji su kontraindicirani s lijekom Paxlovid.

- Antagonist alfa₁-adrenoreceptora: alfuzozin
- Analgetici: petidin, propoksifen
- Lijek protiv angine pektoris: ranolazin
- Lijekovi protiv raka: neratinib, venetoklaks
- Antiaritmici: amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin
- Antibiotici: fusidatna kiselina, rifampicin
- Antikonvulzivi: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- Lijek za liječenje gihta: kolhicin
- Antihistaminici: astemizol, terfenadin
- Antipsihotici/neuroleptici: lurasidon, pimozid, klozapin, kvetiapin
- Derivati ergota: dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin
- Lijek za gastrointestinalnu pokretljivost: cisaprid
- Biljni pripravci: gospina trava (*Hypericum perforatum*)
- Hipolipemici:
 - o Inhibitori HMG-CoA reduktaze: lovastatin, simvastatin
 - o Inhibitor mikrosomalnog proteina za prijenos triglicerida: lomitapid
- Inhibitori enzima PDE5: avanafil, sildenafil, vardenafil
- Sedativi/hipnotici: klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralni midazolam i triazolam

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od ozbiljnih nuspojava zbog interakcija s drugim lijekovima

Uvođenje lijeka Paxlovid, inhibitora enzima CYP3A, u bolesnika koji primaju lijekove koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A ili uvođenje lijekova koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A u bolesnika koji već primaju lijek Paxlovid može u plazmi povećati koncentracije lijekova koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A.

Uvođenje lijekova koji inhibiraju ili induciraju enzim CYP3A može povećati odnosno smanjiti koncentracije lijeka Paxlovid.

Te interakcije mogu dovesti do:

- klinički značajnih nuspojava koje potencijalno mogu dovesti do teških, životno opasnih ili smrtonosnih događaja uslijed većih izloženosti istodobno primijenjenim lijekovima.
- klinički značajnih nuspojava uslijed većih izloženosti lijeku Paxlovid.
- gubitka terapijskog učinka lijeka Paxlovid i mogućeg razvoja virusne rezistencije.

Vidjeti tablicu 1 za lijekove koji su kontraindicirani za istodobnu primjenu s nirmatrelvirom/ritonavirovom i za potencijalno značajne interakcije s drugim lijekovima (vidjeti dio 4.5). Potrebno je uzeti u obzir potencijal za interakcije s drugim lijekovima prije i tijekom terapije lijekom Paxlovid; istodobno primijenjene lijekove treba procijeniti tijekom terapije lijekom Paxlovid, a bolesnika pratiti radi moguće pojave nuspojava povezanih s istodobno primijenjenim lijekovima.

Teško oštećenje funkcije bubrega

Nema dostupnih kliničkih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući bolesnike u završnom stadiju bubrežne bolesti). Na temelju farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2), primjena lijeka Paxlovid u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega može dovesti do prekomjerne izloženosti i potencijalne toksičnosti. Ne mogu se dati nikakve preporuke o prilagodbi doze u trenutnoj fazi dok se čekaju dodatna ispitivanja. Stoga se Paxlovid ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min, uključujući bolesnike u završnom stadiju bubrežne bolesti na hemodijalizi).

Teško oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih farmakokinetičkih i kliničkih podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se Paxlovid ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Hepatotoksičnost

U bolesnika koji su primali ritonavir došlo je do porasta jetrenih transaminaza, pojave kliničkog hepatitisa i žutice. Stoga je potreban oprez kod primjene lijeka Paxlovid u bolesnika s postojećim bolestima jetre, poremećajima u razinama jetrenih enzima ili hepatitisom.

Rizik od razvoja rezistencije HIV-1

Budući da se nirmatrelvir istodobno primjenjuje s ritonavinom, može doći do rizika da HIV-1 razvije rezistenciju na inhibitore proteaze HIV-a u osoba s nekontroliranom ili nedijagnosticiranom infekcijom virusom HIV-1.

Pomoćne tvari

Tablete nirmatrelvira sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Jedna tableta nirmatrelvira, kao i jedna tableta ritonavira, sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) je inhibitor enzima CYP3A i može u plazmi povećati koncentracije lijekova koji se primarno metaboliziraju putem enzima CYP3A. Čini se da su lijekovi koji se opsežno metaboliziraju putem enzima CYP3A i imaju visoki metabolizam prvog prolaza najosjetljiviji na velika povećanja izloženosti kada se istodobno primjenjuju s nirmatrelvir/ritonavinom. Stoga je kontraindicirana istodobna primjena nirmatrelvir/ritonavira s lijekovima čiji klirens uvelike ovisi o enzimu CYP3A i kod kojih su povećane koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili životno opasnim događajima (vidjeti tablicu 1).

Ritonavir ima visok afinitet za nekoliko izooblika citokroma P450 (CYP) i može inhibirati oksidaciju sljedećim redoslijedom: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir ujedno ima visok afinitet za P-glikoprotein (P-gp) i može inhibirati taj prijenosnik. Ritonavir može inducirati glukuronidaciju i oksidaciju putem enzima CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 čime povećava biotransformaciju nekih lijekova koji se metaboliziraju tim putevima i može dovesti do smanjene systemske izloženosti takvim lijekovima, što može smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Istodobna primjena drugih supstrata enzima CYP3A4 koja može dovesti do potencijalno značajne interakcije (vidjeti tablicu 1) može se uzeti u obzir samo ako korist nadilazi rizik.

Nirmatrelvir i ritonavir su supstrati enzima CYP3A. Stoga lijekovi koji induciraju enzim CYP3A mogu smanjiti koncentracije nirmatrelvira i ritonavira u plazmi te smanjiti terapijski učinak lijeka Paxlovid.

Kao konzervativnu mjeru, za Paxlovid je potrebno primijeniti interakcije lijekova koje se odnose na ritonavir koji se koristi u liječenju kronične HIV infekcije (600 mg dvaput dnevno kada se izvorno koristi kao antiretrovirusni lijek i 100 mg dvaput dnevno kao trenutno korišten farmakokinetički pojačivač u kombinaciji s antiretrovirusnim lijekovima). Buduća ispitivanja mogu omogućiti prilagodbu preporuka vezanih uz interakcije lijekova za 5-dnevno trajanje liječenja lijekom Paxlovid.

Popis lijekova naveden u tablici 1 služi kao informacija i ne smatra se sveobuhvatnim popisom svih mogućih lijekova koji su kontraindicirani ili mogu stupiti u interakciju s nirmatrelvira/ritonavikom.

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek u terapijskoj skupini (promjena vrijednosti AUC, promjena vrijednosti C _{max})	Klinički komentari
Antagonist alfa ₁ -adrenoreceptora	↑alfuzozin	Povećane koncentracije alfuzozina u plazmi mogu dovesti do teške hipotenzije te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).
Derivati amfetamina	↑amfetamin	Ritonavir primijenjen kao antiretrovirusni lijek vjerojatno će inhibirati CYP2D6 te se zbog toga može očekivati povećanje koncentracija amfetamina i njegovih derivata. Preporučuje se pažljivo praćenje nuspojava kada se ti lijekovi daju istodobno s lijekom Paxlovid.
Analgetici	↑buprenorfin (57 %, 77 %), ↑norbuprenorfin (33 %, 108 %)	Povećanja razina buprenorfina i njegovog djelatnog metabolita u plazmi nisu dovela do klinički značajnih farmakodinamičkih promjena u populaciji bolesnika koji podnose opioide. Stoga možda neće biti nužno prilagođavanje doze buprenorfina kada se ta dva lijeka koriste istodobno.
	↑petidin, ↑propoksifen	Povećane koncentracije norpetidina, i propoksifena u plazmi mogu dovesti do ozbiljne depresije disanja ili hematoloških poremećaja i stoga su kontraindicirani (vidjeti dio 4.3).
	↓piroksikam	Smanjena izloženost piroksikamu uslijed indukcije CYP2C9 lijekom Paxlovid.
	↑fentanil	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač inhibira CYP3A4 te se stoga očekuje da će povećati koncentracije fentanila u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih štetnih učinaka (uključujući depresiju disanja) kada se fentanil daje istodobno s ritonavikom.
	↓metadon (36 %, 38 %)	Zbog indukcije glukuronidacije, može biti potrebno povećati dozu metadona kada se daje istodobno s ritonavikom koji je

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek u terapijskoj skupini (promjena vrijednosti AUC, promjena vrijednosti C _{max})	Klinički komentari
	↓morfin	<p>doziran kao farmakokinetički pojačivač. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze ovisno o bolesnikovom kliničkom odgovoru na terapiju metadonom.</p> <p>Razine morfina mogu se sniziti zbog indukcije glukuronidacije pri istodobnoj primjeni ritonavira koji je doziran kao farmakokinetički pojačivač.</p>
Lijek protiv angine pektoris	↑ranolazin	Zbog inhibicijskog učinka ritonavira na enzim CYP3A, očekuje se da će se koncentracije ranolazina povećati. Istodobna primjena s ranolazinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Antiaritmici	↑amiodaron, ↑bepridil, ↑dronedaron, ↑enkainid, ↑flekainid, ↑propafenon, ↑kinidin ↑digoksin	<p>Vjerojatno je da će istodobna primjena ritonavira povećati koncentracije amiodarona, bepridila, dronedarona, enkainida, flekainida, propafenona i kinidina u plazmi te je stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Ta je interakcija možda posljedica promjene efluksa digoksina posredovanog P-glikoproteinom pod utjecajem ritonavira koji je doziran kao farmakokinetički pojačivač.</p>
Antiastmatici	↓teofilin (43 %, 32 %)	Zbog indukcije enzima CYP1A2 može biti potrebno povećanje doze teofilina kada se daje istodobno s ritonavikom.
Lijekovi protiv raka	↑afatinib ↑abemaciclib	<p>Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicije BCRP-a i akutne inhibicije P-gp-a uslijed djelovanja ritonavira. Opseg povećanja vrijednosti AUC i C_{max} ovisi o vremenu primjene ritonavira. Potrebno je oprez kada se afatinib primjenjuje zajedno s lijekom Paxlovid (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za afatinib). Potrebno je praćenje radi mogućih nuspojava povezanih s afatinibom.</p> <p>Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu abemacicliba i lijeka Paxlovid. Ocijeni li se da je ta istodobna primjena neizbježna, potrebno je vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za abemaciclib za preporuke vezane uz prilagodbu doze. Potrebno je praćenje radi</p>

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek u terapijskoj skupini (promjena vrijednosti AUC, promjena vrijednosti C _{max})	Klinički komentari
	↑apalutamid	<p>mogućih nuspojava povezanih s abemaciclibom.</p> <p>Apalutamid je umjeren do snažan induktor enzima CYP3A4 što može dovesti do smanjene izloženosti nirmatrelvira/ritonaviru i potencijalnog gubitka virološkog odgovora. Osim toga, serumske se koncentracije apalutamida mogu povećati pri istodobnoj primjeni ritonavira što može dovesti do potencijalnih ozbiljnih štetnih događaja uključujući napadaj. Istodobna primjena lijeka Paxlovid i apalutamida se ne preporučuje.</p>
	↑ceritinib	<p>Serumske se koncentracije ceritiniba mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A i P-gp. Potreban je oprez kada se ceritinib primjenjuje s lijekom Paxlovid. Preporuke za prilagodbu doze potražite u sažetku opisa svojstava lijeka za ceritinib. Potrebno je praćenje radi mogućih nuspojava povezanih s ceritinibom.</p>
	↑dasatinib, ↑nilotinib, ↑vinkristin, ↑vinblastin	<p>Serumske se koncentracije mogu povećati pri istodobnoj primjeni s ritonavikom što može dovesti do potencijalne povećane incidencije štetnih događaja.</p>
	↑enkorafenib	<p>Serumske se koncentracije enkorafeniba mogu povećati pri istodobnoj primjeni ritonavira što može povećati rizik od toksičnosti, uključujući rizik od ozbiljnih štetnih događaja kao što je produljenje QT intervala. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu enkorafeniba i ritonavira. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i ritonavir se mora koristiti, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog sigurnosti.</p>
	↑fostamatinib	<p>Istodobna primjena fostamatiniba s ritonavikom može povećati izloženost metabolitu fostamatiniba R406, što može dovesti do štetnih događaja ovisnih o dozi, kao što su hepatotoksičnost, neutropenija, hipertenzija ili proljev. U slučaju da se ti događaji pojave, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za fostamatinib za preporuke vezane uz smanjenje doze.</p>

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek u terapijskoj skupini (promjena vrijednosti AUC, promjena vrijednosti C _{max})	Klinički komentari
	<p>↑ibrutinib</p> <p>↑neratinib</p> <p>↑venetoklaks</p>	<p>Serumske se koncentracije ibrutiniba mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A, što može povećati rizik od toksičnosti uključujući rizik od sindroma tumorske lize. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ibrutiniba i ritonavira. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i ritonavir se mora koristiti, dozu ibrutiniba treba smanjiti na 140 mg i pomno pratiti bolesnika radi toksičnosti.</p> <p>Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4. Istodobna primjena neratiniba i lijeka Paxlovid je kontraindicirana zbog ozbiljnih i/ili po život opasnih mogućih reakcija, uključujući hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A, što može dovesti do povećanog rizika od sindroma tumorske lize u fazi uvođenja liječenja i tijekom povećavanja doze te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3 i sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks). U bolesnika kod kojih je povećavanje doze završeno i koji primaju stalnu dnevnu dozu venetoklaks, dozu venetoklaks treba smanjiti za najmanje 75 % kada se upotrebljava s jakim inhibitorima enzima CYP3A (upute o doziranju vidjeti u sažetku opisa svojstava lijeka za venetoklaks).</p>
Antikoagulansi	<p>↑rivaroksaban (153 %, 53 %)</p> <p>↑vorapaksar</p>	<p>Inhibicija enzima CYP3A i P-gp-a je rezultirala povećanjem razina u plazmi te povećanjem farmakodinamičkih učinaka rivaroksabana što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Stoga se ne preporučuje primjena ritonavira u bolesnika koji uzimaju rivaroksaban.</p> <p>Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A. Istodobna primjena vorapaksara s lijekom Paxlovid se ne preporučuje (vidjeti</p>

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek u terapijskoj skupini (promjena vrijednosti AUC, promjena vrijednosti C _{max})	Klinički komentari
	varfarin, ↑↓S-varfarin (9 %, 9 %), ↓↔R-varfarin (33 %)	sažetak opisa svojstava lijeka za vorapaksar). Zbog indukcije enzima CYP1A2 i CYP2C9 snižavaju se razine R-varfarina, dok je uočen tek slab farmakokinetički učinak na S-varfarin pri istodobnoj primjeni s ritonaviro. Zbog sniženih razina R-varfarina može oslabiti antikoagulacijski učinak te se stoga preporučuje praćenje koagulacijskih parametara kada se varfarin daje istodobno s ritonaviro.
Antikonvulzivi	karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ↓divalproeks, lamotrigin, fenitoin	Karbamazepin, fenobarbital i fenitoin su snažni induktori enzima CYP3A4 što može dovesti do smanjene izloženosti nirmatrelvira i ritonaviru te potencijalnog gubitka virološkog odgovora. Istodobna primjena karbamazepina, fenobarbitala i fenitoina s lijekom Paxlovid je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač inducira oksidaciju putem enzima CYP2C9 i glukuronidaciju te se stoga očekuje da će smanjiti koncentracije antikonvulziva u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje njihovih serumskih razina ili terapijskih učinaka kada se ti lijekovi daju istodobno s ritonaviro. Fenitoin može smanjiti razine ritonavira u serumu.
Antidepresivi	↑amitriptilin, fluoksetin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin ↑dezipramin (145 %, 22 %)	Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek vjerojatno će inhibirati CYP2D6 te se zbog toga može očekivati povećanje koncentracija imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoksetina, paroksetina ili sertralina. Preporučuje se pažljivo praćenje njihovih terapijskih i štetnih učinaka kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s ritonaviro doziranim kao antiretrovirusnim lijekom (vidjeti dio 4.4). Vrijednosti AUC i C _{max} 2-hidroksi metabolita smanjile su se za 15 % odnosno 67 %. Preporučuje se smanjenje doze dezipramina kod istodobne primjene s ritonaviro.
Lijek za liječenje gihta	↑kolhicin	Očekuje se povećanje koncentracija kolhicina pri istodobnoj primjeni s ritonaviro. Interakcije lijekova koje su

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek u terapijskoj skupini (promjena vrijednosti AUC, promjena vrijednosti C _{max})	Klinički komentari
		<p>bile opasne po život ili smrtonosne zabilježene su u bolesnika liječenih kolhicinom i ritonaviro (inhibicija enzima CYP3A4 i P-gp-a). Istodobna primjena kolhicina s lijekom Paxlovid je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p>
Antihistaminici	<p>↑astemizol, ↑terfenadin</p> <p>↑feksofenadin</p> <p>↑loratadin</p>	<p>Povećane koncentracije astemizola i terfenadina u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih primjenom ovih lijekova te je stoga istodobna primjena s lijekom Paxlovid kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač može promijeniti efluks feksofenadina posredovan P-glikoproteinom, zbog čega će se povećati koncentracije feksofenadina.</p> <p>Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač inhibira CYP3A te se stoga očekuje da će povećati koncentracije loratadina u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih i štetnih učinaka kada se loratadin daje istodobno s ritonaviro.</p>
Antiinfektivi	<p>↑rifabutin (4 puta, 2,5 puta), ↑metabolit rifabutina 25-O-dezacetil (38 puta, 16 puta)</p> <p>↓vorikonazol (39 %, 24 %)</p> <p>↑ketokonazol (3,4 puta, 55 %)</p> <p>↑itrakonazol^a, ↑eritromicin</p>	<p>Zbog velikog porasta AUC-a rifabutina, može biti indicirano smanjenje doze rifabutina na 150 mg 3 puta tjedno kada se primjenjuje istodobno s ritonaviro koji je doziran kao farmakokinetički pojačivač.</p> <p>Treba izbjegavati primjenu vorikonazola istodobno s ritonaviro koji je doziran kao farmakokinetički pojačivač, osim ako procjena omjera korist/rizik za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola.</p> <p>Ritonavir inhibira metabolizam ketokonazola posredovan enzimom CYP3A. Zbog povećane učestalosti nuspojava povezanih s probavnim sustavom i jetrom treba razmotriti smanjivanje doze ketokonazola kada se daje istodobno s ritonaviro.</p> <p>Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač inhibira CYP3A4 te se stoga očekuje da će povećati koncentracije</p>

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek u terapijskoj skupini (promjena vrijednosti AUC, promjena vrijednosti C _{max})	Klinički komentari
	<p>↓atovakon</p> <p>↑bedakilin</p> <p>delamanid</p> <p>↑klaritromicin (77 %, 31 %), ↓14-OH metabolit klaritromicina (100 %, 99 %)</p>	<p>itronazola i eritromicina u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih i štetnih učinaka kada se eritromicin ili itronazol daje istodobno s ritonavikom.</p> <p>Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač inducira glukuronidaciju te se stoga očekuje da će smanjiti koncentracije atovakona u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje njihovih serumskih razina ili terapijskih učinaka kada se atovakon daje istodobno s ritonavikom.</p> <p>Nisu dostupna ispitivanja interakcija samo s ritonavikom. S obzirom na rizik od štetnih događaja povezanih s bedakilinom, treba izbjegavati istodobnu primjenu. Ako korist nadmašuje rizik, prilikom istodobne primjene bedakilina s ritonavikom potreban je oprez. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).</p> <p>Nisu dostupna ispitivanja interakcija samo s ritonavikom. U ispitivanju interakcija 100 mg delamanida primijenjenih dvaput dnevno i 400/100 mg lopinavira/ritonavira primijenjenih dvaput dnevno tijekom 14 dana kod zdravih dobrovoljaca, izloženost metabolitu delamanida DM-6705 povećala se za 30 %. S obzirom na rizik od produljenja QTc intervala povezanog s DM-6705, ako se istodobna primjena delamanida s ritonavikom smatra neophodnom preporučuje se vrlo učestalo praćenje EKG-a tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.4 te sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).</p> <p>Zbog velike terapijske širine klaritromicina, bolesnicima s urednom funkcijom bubrega dozu ne treba smanjivati. Klaritromicin u dozama većima od 1 g na dan ne smije se davati istodobno s ritonavikom koji je doziran kao farmakokinetički pojačivač. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega treba razmotriti smanjivanje doze klaritromicina:</p>

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek u terapijskoj skupini (promjena vrijednosti AUC, promjena vrijednosti C _{max})	Klinički komentari
	<p>sulfametoksazol/trimetoprim</p> <p>↑fusidatna kiselina</p> <p>rifampicin</p>	<p>bolesnicima s klirensom kreatinina od 30 do 60 ml/min dozu treba smanjiti za 50 %, a onima s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min za 75 %.</p> <p>Mijenjanje doze sulfametoksazola/trimetoprime nije potrebno pri njihovoj istodobnoj primjeni s ritonavikom.</p> <p>Vjerojatno je da će istodobna primjena ritonavira povećati koncentracije fusidatne kiseline i ritonavira u plazmi te je stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Rifampicin je snažan induktor enzima CYP3A4 što može dovesti do smanjene izloženosti nirmatrelovira/ritonaviru te potencijalnog gubitka virološkog odgovora. Istodobna primjena rifampicina s lijekom Paxlovid je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p>
Lijekovi protiv HIV-a	<p>↑efavirenz (21%)</p> <p>↑maravirok (161 %, 28 %)</p> <p>↓raltegravir (16 %, 1 %)</p> <p>↓zidovudin (25 %, nije određivano)</p>	<p>Opažena je veća učestalost nuspojava (npr. omaglica, mučnina, parestezija) i odstupanja laboratorijskih nalaza (porast vrijednosti jetrenih enzima) kada se efavirenz davao istodobno s ritonavikom.</p> <p>Ritonavir povećava serumske razine maraviroka zbog inhibicije enzima CYP3A. Maravirok se može davati s ritonavikom, da se poveća izloženost maraviroku. Više informacija treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za maravirok.</p> <p>Istodobna primjena ritonavira i raltegravira dovodi do blagog smanjenja razina raltegravira.</p> <p>Ritonavir može inducirati glukuronidaciju zidovudina, što za posljedicu ima blago smanjenje razina zidovudina. Doziranje zbog toga ne bi trebalo mijenjati.</p>
Antiviroci za liječenje HCV-a	↑glekaprevir/pibrentasvir	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na P-gp, BCRP and OATP1B. Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira i lijeka

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek u terapijskoj skupini (promjena vrijednosti AUC, promjena vrijednosti C _{max})	Klinički komentari
		Paxlovid se ne preporučuje zbog povećanog rizika od porasta razina alanin aminotransferaze (ALT) koji je povezan s povećanom izloženošću glekapreviru.
Antipsihotici	<p>↑klozapin, ↑pimozid</p> <p>↑haloperidol, ↑risperidon, ↑tioridazin</p> <p>↑lurasidon</p> <p>↑kvetiapin</p>	<p>Vjerojatno je da će istodobna primjena ritonavira povećati koncentracije klozapina ili pimozida u plazmi te je stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Ritonavir će vjerojatno inhibirati CYP2D6 te se zbog toga može očekivati povećanje koncentracija haloperidola, risperidona i tioridazina. Preporučuje se pažljivo praćenje njihovih terapijskih i štetnih učinaka kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s ritonavikom koji je doziran kao antiretrovirusni lijek.</p> <p>Zbog inhibicijskog učinka ritonavira na enzim CYP3A, očekuje se da će se koncentracije lurasidona povećati. Istodobna primjena s lurasidonom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Zbog inhibicijskog učinka ritonavira na enzim CYP3A, očekuje se da će se koncentracije kvetiapina povećati. Istodobna primjena lijeka Paxlovid i kvetiapina je kontraindicirana jer može povećati s kvetiapienom povezanu toksičnost (vidjeti dio 4.3).</p>
β2-agonist (dugodjelujući)	↑salmeterol	Ritonavir inhibira CYP3A4 te se stoga očekuje znatan porast koncentracija salmeterola u plazmi. Stoga se istodobna primjena ne preporučuje.
Antagonisti kalcijevih kanala	↑amlodipin, ↑diltiazem, ↑nifedipin	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A4 te se stoga očekuje da će povećati koncentracije antagonista kalcijevih kanala u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje njihovih terapijskih i štetnih učinaka kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s ritonavikom.
Antagonisti endotelina	↑bosentan ↑riocigvat	<p>Istodobna primjena bosentana i ritonavira može povećati maksimalne koncentracije (C_{max}) i AUC bosentana u stanju dinamičke ravnoteže.</p> <p>Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A i P-gp. Istodobna primjena</p>

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek u terapijskoj skupini (promjena vrijednosti AUC, promjena vrijednosti C _{max})	Klinički komentari
		riocigvata s lijekom Paxlovid se ne preporučuje (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za riocigvat).
Derivati ergota	↑dihidroergotamin, ↑ergonovin, ↑ergotamin, ↑metilergonovin	Vjerojatno je da će istodobna primjena ritonavira povećati koncentracije derivata ergota u plazmi te je stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Lijek za gastrointestinalnu pokretljivost	↑cisaprid	Povećane koncentracije cisaprida u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih primjenom ovog lijeka te je stoga istodobna primjena s lijekom Paxlovid kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Biljni pripravci	gospina trava	Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (<i>Hypericum perforatum</i>) zbog rizika od smanjene koncentracije u plazmi i umanjenog kliničkog učinka nirmatrelovira i ritonavira te je stoga istodobna primjena s lijekom Paxlovid kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Inhibitori HMG-CoA reduktaze	↑atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin simvastatin	Očekuje se da će se koncentracije inhibitora HMG-CoA reduktaze u plazmi, koji su izrazito ovisni o metabolizmu posredovanom enzimima CYP3A, poput lovastatina i simvastatina, znatno povećati pri njihovoj istodobnoj primjeni s ritonavikom koji je doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač. Budući da povećane koncentracije lovastatina i simvastatina mogu u bolesnika izazvati sklonost k pojavi miopatija, uključujući rhabdomiolizu, kombinacija tih lijekova s ritonavikom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Atorvastatin je manje ovisan o metabolizmu posredovanom enzimima CYP3A. Iako eliminacija rosuvastatina ne ovisi o enzimu CYP3A, prijavljena je povećana izloženost rosuvastatinu pri njegovoj istodobnoj primjeni s ritonavikom. Mehanizam te interakcije nije jasan, no možda je rezultat inhibicije prijenosnika. Kada se daju istodobno s ritonavikom koji je doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek, atorvastatin ili rosuvastatin treba davati u najmanjim mogućim dozama. Metabolizam pravastatina ni fluvastatina ne ovisi o enzimu CYP3A te se ne očekuje njihova interakcija s ritonavikom. Ako je indicirano

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek u terapijskoj skupini (promjena vrijednosti AUC, promjena vrijednosti C _{max})	Klinički komentari
		liječenje inhibitorom HMG-CoA reduktaze, preporučuje se pravastatin ili fluvastatin.
Hormonski kontraceptiv	↓etinilestradiol (40 %, 32 %)	Zbog smanjenja koncentracija etinilestradiola treba razmotriti korištenje mehaničkih ili drugih nehormonskih metoda kontracepcije pri istodobnoj primjeni ritonavira kao antiretrovirusnog lijeka ili kao farmakokinetičkog pojačivača. Ritonavir vjerojatno mijenja profil uterinog krvarenja i smanjuje učinkovitost kontraceptiva koji sadržavaju estradiol.
Imunosupresivi	↑ciklosporin, ↑takrolimus, ↑everolimus	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A4 te se stoga očekuje da će povećati koncentracije ciklosporina, takrolimusa i everolimusa u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje njihovih terapijskih i štetnih učinaka kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s ritonavikom.
Hipolipemici	↑lomitapid	Inhibitori enzima CYP3A4 povećavaju izloženost lomitapidu, s tim da snažni inhibitori povećavaju izloženost približno 27 puta. Zbog inhibicijskog učinka ritonavira na enzim CYP3A, očekuje se da će se koncentracije lomitapida povećati. Istodobna primjena lijeka Paxlovid i lomitapida je kontraindicirana (vidjeti informacije o lijeku za lomitapid) (vidjeti dio 4.3).
Inhibitori fosfodiesteraze (PDE5)	↑avanafil (13 puta, 2,4 puta) ↑sildenafil (11 puta, 4 puta) ↑tadalafil (124 %, ↔)	Istodobna primjena avanafila s lijekom Paxlovid je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Pri primjeni sildenafil za liječenje erektilne disfunkcije istodobno s ritonavikom koji je doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač nužan je oprez, a sildenafil se ni u kojem slučaju ne smije davati u dozama većima od 25 mg u 48 sati. Istodobna primjena sildenafil s lijekom Paxlovid je kontraindicirana u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3). Tadalafil za liječenje erektilne disfunkcije istodobno s ritonavikom kao antiretrovirusnim lijekom ili kao

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek u terapijskoj skupini (promjena vrijednosti AUC, promjena vrijednosti C _{max})	Klinički komentari
	<p>↑vardenafil (49 puta, 13 puta)</p>	<p>farmakokinetičkim pojačivačem treba davati oprezno, u smanjenim dozama, ne većima od 10 mg tadalafila svaka 72 sata i uz pažljivije praćenje mogućih nuspojava.</p> <p>Istodobna primjena vardenafila s lijekom Paxlovid je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p>
Sedativi/hipnotici	<p>↑klorazepat, ↑diazepam, ↑estazolam, ↑flurazepam,</p> <p>↑oralni i parenteralni midazolam</p> <p>↑triazolam (> 20 puta, 87 %)</p> <p>↓petidin (62 %, 59 %), ↑metabolit norpetidin (47 %, 87 %)</p>	<p>Vjerojatno je da će istodobna primjena ritonavira povećati koncentracije klorazepata, diazepama, estazolama i flurazepama u plazmi te je stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Midazolam se opsežno metabolizira putem enzima CYP3A4. Pri primjeni istodobno s lijekom Paxlovid moguć je velik porast koncentracije midazolama. Očekuje se da bi koncentracije midazolama u plazmi bile značajno veće pri njegovoj oralnoj primjeni. Stoga se lijek Paxlovid ne smije davati istodobno s midazolamom koji se uzima oralno (vidjeti dio 4.3), a pri korištenju lijeka Paxlovid istodobno s midazolamom za parenteralnu primjenu nužan je oprez. Podaci o istodobnoj primjeni parenteralnog midazolama s drugim inhibitorima proteaza upućuju na to da se razine midazolama u plazmi mogu povećati 3 do 4 puta. Ako se lijek Paxlovid daje istodobno s parenteralnim midazolamom, to treba činiti u jedinici za intenzivnu skrb ili u sličnim uvjetima u kojima je moguće pažljivo kliničko praćenje i pružanje primjerene medicinske skrbi u slučaju depresije disanja i/ili produljene sedacije. Treba razmotriti prilagođavanje doze midazolama, posebno ako se daje više od jedne doze midazolama.</p> <p>Vjerojatno je da će istodobna primjena ritonavira povećati koncentracije triazolama u plazmi te je stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Istodobna primjena petidina i ritonavira je kontraindicirana zbog povećanih koncentracija metabolita norpetidina, koji djeluje kao analgetik i kao stimulator središnjeg živčanog sustava (SŽS).</p>

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek u terapijskoj skupini (promjena vrijednosti AUC, promjena vrijednosti C _{max})	Klinički komentari
	<p>↑alprazolam (2,5 puta, ↔)</p> <p>↑buspiron</p>	<p>Povećane koncentracije norpetidina mogu povećati rizik od učinaka na SŽS (npr. od napadaja) (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Metabolizam alprazolama inhibiran je nakon uvođenja ritonavira. Ako se alprazolam daje istodobno s ritonavikom koji je doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač, nužan je oprez tijekom prvih nekoliko dana, dok ne nastupi indukcija metabolizma alprazolama.</p> <p>Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A te se stoga očekuje da će povećati koncentracije buspirona u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih i štetnih učinaka kada se buspiron daje istodobno s ritonavikom.</p>
Lijekovi za poremećaje spavanja	↑zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem i ritonavir mogu se davati istodobno, uz pažljivo praćenje radi sprečavanja eventualnih pretjeranih sedacijskih učinaka.
Sredstva za odvikavanje od pušenja	↓bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion se primarno metabolizira putem enzima CYP2B6. Pri istodobnoj primjeni bupropiona s višekratnim dozama ritonavira očekuje se smanjenje razina bupropiona. Smatra se da ti učinci odražavaju indukciju metabolizma bupropiona. No kako se pokazalo da ritonavir i inhibira aktivnost CYP2B6 <i>in vitro</i> , ne smije se premašiti preporučena doza bupropiona. Za razliku od dugotrajne primjene ritonavira, nije bilo značajne interakcije s bupropionom nakon kratkotrajne primjene ritonavira u malim dozama (200 mg dvaput dnevno tijekom 2 dana), što upućuje na to da se koncentracije bupropiona mogu početi smanjivati nekoliko dana nakon uvođenja istodobne primjene ritonavira.
Steroidi	inhalacijski, injekcijski ili intranazalni flutikazonpropionat, budesonid, triamcinolon	Sistemske učinke kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežnih žlijezda (pokazalo se da su se razine kortizola u plazmi smanjile za 86 %) prijavljene su u bolesnika koji su primali ritonavir i inhalacijski ili intranazalni flutikazonpropionat; sličnih bi učinaka moglo biti i pri primjeni drugih kortikosteroida koji se metaboliziraju

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek u terapijskoj skupini (promjena vrijednosti AUC, promjena vrijednosti C _{max})	Klinički komentari
	<p>↑deksametazon</p> <p>↑prednizolon (28 %, 9 %)</p>	<p>putem enzima CYP3A, npr. pri primjeni budezonida i triamcinolona. Slijedom toga, istodobna primjena ritonavira koji je doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač i tih glukokortikoida se ne preporučuje, osim ako očekivana korist od liječenja nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida. Treba razmotriti smanjenje doze glukokortikoida i pažljivo pratiti lokalne i sistemske učinke ili prijeći na primjenu glukokortikoida koji nije supstrat enzima CYP3A4 (npr. beklometazon). Nadalje, u slučaju prekida primjene glukokortikoida može biti potrebno progresivno smanjivanje doze tijekom dužeg vremenskog razdoblja.</p> <p>Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A te se stoga očekuje da će povećati koncentracije deksametazona u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih i štetnih učinaka kada se deksametazon daje istodobno s ritonavikom.</p> <p>Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih i štetnih učinaka kada se prednizolon daje istodobno s ritonavikom. Vrijednost AUC-a metabolita prednizolona povećala se za 37 % i 28 % nakon 4 odnosno 14 dana primjene ritonavira.</p>
Nadomjesna terapija tireoidnog hormona	levotiroksin	Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi koji ukazuju na moguću interakciju lijekova koji sadrže ritonavir i levotiroksina. U bolesnika liječenih levotiroksinom potrebno je pratiti tiroidni stimulirajući hormon (TSH) barem prvi mjesec nakon početka i/ili kraja liječenja ritonavikom.

Kratice: ALT=alanin-aminotransferaza; AUC=površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*)

Učinak drugih lijekova na nirmatrelvir

Istodobna primjena višekratnih peroralnih doza itrakonazola od 200 mg povećala je vrijednosti AUC_{tau} i C_{max} nirmatrelvir. Omjeri prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti (90 % CI) za AUC_{tau} i C_{max} nirmatrelvir bili su 138,82 % (129,25 %; 149,11 %) odnosno 118,57 % (112,50 %; 124,97 %) kada se nirmatrelvir/ritonavir primjenjivao istodobno s višekratnim dozama itrakonazola, u usporedbi s primjenom samog nirmatrelvir/ritonavira.

Istodobna primjena višekratnih peroralnih doza karbamazepina od 300 mg smanjila je vrijednosti AUC_{inf} i C_{max} nirmatrelvira. Omjeri prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti za AUC_{inf} i C_{max} nirmatrelvira (90 % CI) bili su 44,50 % (90 % CI: 33,77 %; 58,65 %) odnosno 56,82 % (90 % CI: 47,04 %; 68,62 %) nakon istodobne primjene nirmatrelvira/ritonavira od 300 mg/100 mg s višekratnim peroralnim dozama karbamazepina, u usporedbi s primjenom samog nirmatrelvira/ritonavira.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Nema podataka o primjeni lijeka Paxlovid u trudnica koji bi ukazali na rizik od štetnih razvojnih ishoda povezanih s lijekom. Žene reproduktivne dobi trebaju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja lijekom Paxlovid i kao mjeru opreza tijekom 7 dana nakon završetka liječenja lijekom Paxlovid.

Primjena ritonavira može smanjiti djelotvornost kombiniranih hormonskih kontraceptiva. Bolesnicama koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive treba savjetovati da koriste učinkovitu zamjensku kontracepcijsku metodu ili dodatnu mehaničku metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Paxlovid i dok ne prođe jedan menstrualni ciklus nakon prekida primjene lijeka Paxlovid (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Paxlovid u trudnica.

Nema učinka na morfologiju ploda ili embriofetalnu vijabilnost povezanog s primjenom nirmatrelvir pri bilo kojoj dozi ispitanoj u ispitivanjima embriofetalne razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima iako su opažene smanjene težine fetusa u kunića (vidjeti dio 5.3).

Veliki broj žena izloženih ritonaviru tijekom trudnoće ne ukazuje na povećanje stope urođenih mana u usporedbi sa stopama zabilježenim u sustavima za praćenje urođenih mana na temelju populacije.

Podaci o primjeni ritonavira u životinja pokazali su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjena lijeka Paxlovid nije preporučena tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju osim u slučaju kada kliničko stanje zahtijeva liječenje lijekom Paxlovid.

Dojenje

Nema podataka o primjeni lijeka Paxlovid u dojilja.

Nije poznato izlučuje li se nirmatrelvir u majčino mlijeko ljudi ili životinja te nisu poznati ni njegovi učinci na dojeno novorođenče/dojenče niti učinci na stvaranje mlijeka. Ograničeni objavljeni podaci pokazuju da je ritonavir prisutan u majčinom mlijeku ljudi. Nema podataka o učincima ritonavira na dojeno novorođenče/dojenče niti na stvaranje mlijeka. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom i kao mjeru opreza tijekom 7 dana nakon završetka liječenja lijekom Paxlovid.

Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka Paxlovid (nirmatrelvir i ritonavir) ili samog ritonavira na plodnost ljudi. Ni nirmatrelvir ni ritonavir, ispitani odvojeno, nisu imali učinak na plodnost štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Očekuje se da lijek Paxlovid neće imati utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa

strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom liječenja lijekom Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) svakih 12 sati tijekom 5 dana i tijekom 34 dana nakon zadnje doze bile su: disgeuzija (5,6 %), proljev (3,1 %), glavobolja (1,4 %) i povraćanje (1,1 %).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene niže, u tablici 2, prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Nuspojave lijeka Paxlovid

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	Često	Disgeuzija, glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	Često Manje često	Proljev, povraćanje, mučnina* Bol u abdomenu*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Rijetko	Malaksalost*

* Nuspojava otkrivena nakon stavljanja lijeka u promet

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Liječenje predoziranja lijekom Paxlovid treba obuhvaćati opće suportivne mjere, uključujući praćenje vitalnih znakova i nadziranje kliničkog statusa bolesnika. Ne postoji specifičan antidot za predoziranje lijekom Paxlovid.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija, inhibitori proteaze, ATK oznaka: J05AE30.

Mehanizam djelovanja

Nirmatrelvir je peptidomimetički inhibitor glavne proteaze virusa SARS-CoV-2 (Mpro), koja se naziva i proteaza nalik 3C proteazi (engl. *3C-like protease*, 3CLpro) ili proteaza nsp5. Inhibicija Mpro proteaze virusa SARS-CoV-2 onemogućuje proteinu obrađivanje prekursora poliproteina što dovodi do sprječavanja virusne replikacije.

Ritonavir inhibira metabolizam nirmatrelvira posredovan enzimom CYP3A te time dovodi do povećanih koncentracija nirmatrelvira u plazmi.

Antivirusna aktivnost

Nirmatrelvir je pokazao antivirusnu aktivnost protiv SARS-CoV-2 infekcije dNHBE stanica, primarne plućne alveolarne epitelne stanične linije u ljudi (EC_{50} vrijednost od 61,8 nM i EC_{90} vrijednost od 181 nM) nakon 3 dana izloženosti lijeku. Nirmatrelvir je imao antivirusnu aktivnost u staničnoj kulturi (s vrijednostima EC_{50} u niskom nanomolarnom rasponu ≤ 3 puta u usporedbi s USA-WA1/2020) u odnosu na izolate virusa SARS-CoV-2 koji pripadaju varijantama: alfa (B.1.1.7), gama (P.1), delta (B.1.617.2), lambda (C.37), mi (B.1.621) i omikron (B.1.1.529). Varijanta beta (B.1.351) je bila najmanje osjetljiva ispitivana varijanta s približno 3.3 puta smanjenom osjetljivošću u usporedbi s izolatom USA-WA1/2020.

Rezistencija

Trenutno nisu dostupne informacije o antivirusnoj rezistenciji na nirmatrelvir s virusom SARS-CoV-2. Ispitivanja za procjenu selekcije rezistencije na nirmatrelvir s virusom SARS-CoV-2 u staničnoj kulturi i klinička ispitivanja nisu dovršena. Dostupno je samo ispitivanje *in vitro* selekcije rezistencije s proteazom Mpro virusa mišjeg hepatitisa (MHV-Mpro). Ono je pokazalo smanjenje osjetljivosti na nirmatrelvir od 4,4 puta do 5 puta za mutirane viruse s 5 mutacija (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) u MHV-Mpro-u nakon 10 pasaža u staničnoj kulturi. Nije poznat značaj ovog opažanja za SARS-CoV-2.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost primjene lijeka Paxlovid temelji se na interim analizi i potpunoj konačnoj analizi EPIC-HR-a, randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja faze 2/3 provedenog na nehospitaliziranim, simptomatskim odraslim sudionicima s laboratorijski potvrđenom dijagnozom infekcije virusom SARS-CoV-2. Bolesnici koji su ispunjavali uvjete za uključivanje u ispitivanje bili su u dobi od 18 godina i stariji s najmanje 1 od sljedećih čimbenika rizika za progresiju do teškog oblika bolesti: dijabetes, pretilost (indeks tjelesne mase, ITM > 25), kronična plućna bolest (uključujući astmu), kronična bolest bubrega, trenutni pušač, imunosupresivna bolest ili imunosupresivno liječenje, kardiovaskularna bolest, hipertenzija, bolest srpastih stanica, neurorazvojni poremećaji, aktivni rak, medicinski povezana tehnička ovisnost ili su bili u dobi od 60 godina i stariji bez obzira na popratne bolesti. U ispitivanje su bili uključeni sudionici u kojih su se simptomi bolesti COVID-19 pojavili u roku od ≤ 5 dana. Ispitivanje je isključilo osobe s prethodnom infekcijom bolešću COVID-19 u anamnezi ili cijepljene protiv bolesti COVID-19.

Sudionici su bili randomizirani (1:1) kako bi peroralno primali lijek Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg) ili placebo svakih 12 sati tijekom 5 dana. Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bio je udio sudionika s hospitalizacijom povezanom s bolešću COVID-19 ili smrću bilo kojeg uzroka do 28. dana. Analiza je provedena na skupu za analizu podataka modificirane populacije s namjerom liječenja (engl. *modified intent-to-treat*, mITT) [svi liječeni ispitanici s pojavom simptoma u roku od ≤ 3 dana koji na početku ispitivanja nisu primili niti se očekivalo da će primiti liječenje protiv bolesti COVID-19 terapijskim monoklonskim protutijelima], skupu za analizu podataka mITT1 (svi liječeni ispitanici s pojavom simptoma u roku od ≤ 5 dana koji na početku ispitivanja nisu primili niti se očekivalo da će primiti liječenje protiv bolesti COVID-19 terapijskim monoklonskim protutijelima) i skupu za analizu podataka mITT2 (svi liječeni ispitanici s pojavom simptoma u roku od ≤ 5 dana).

Ukupno je 2 246 sudionika bilo randomizirano kako bi primali bilo lijek Paxlovid ili placebo. Na početku ispitivanja je srednja vrijednost dobi bila 46 godina te je 13 % sudionika bilo u dobi od 65 godina i starijih (3 % je bilo u dobi od 75 godina i stariji); bilo je 51 % muškaraca; 72 % pripadnika bijele rase, 5 % pripadnika crne rase, 14 % je bilo osoba azijskog porijekla, a 45 % je bilo hispanskog ili latinoameričkog porijekla; 66 % sudionika je imalo pojavu simptoma ≤ 3 dana od početka primjene ispitivane terapije; 81 % njih je imalo ITM > 25 kg/m² (37 % je imalo ITM > 30 kg/m²); 12 % je imalo dijabetes melitus; manje od 1% ispitivane populacije imalo je imunodefijenciju, 47 % sudionika je bilo serološki negativno na početku ispitivanja, dok je 51 % njih bilo serološki pozitivno. Srednja vrijednost (SD) početnog virusnog opterećenja iznosila je 4,63 log₁₀ kopija/ml (2,87); početno virusno

opterećenje je u 26 % sudionika iznosilo $> 10^7$ (kopija/ml); 6,2 % sudionika je primilo ili se očekivalo da će primiti liječenje protiv bolesti COVID-19 terapijskim monoklonskim protutijelima u vrijeme randomizacije te su bili isključeni iz analiza mITT i mITT1. Primarna varijanta SARS-CoV-2 u obje skupine bila je delta (98 %), uglavnom klada 21J (na temelju interim analize).

Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su izjednačene između skupine koja je primala lijek Paxlovid i skupine koja je primala placebo.

Određivanje primarne djelotvornosti temeljeno je na planiranoj interim analizi 774 ispitanika u mITT populaciji. Procijenjeno smanjenje rizika iznosilo je -6,3 % s neprilagođenim 95 %-tnim CI (-9,0 %, -3,6 %), dok je 95 %-tni CI prilagođen za višestrukost bio (-10,61 %; -2,02 %). Dvostrana p-vrijednost bila je $< 0,0001$, s dvostranom razinom značajnosti od 0,002.

Tablica 3 navodi rezultate mjere primarnog ishoda u analizi populacije mITT1 za cjelokupni skup podataka na završetku ispitivanja.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti u nehospitaliziranih odraslih osoba s bolešću COVID-19 koji su primili dozu u roku od 5 dana od pojave simptoma, ali nisu primili liječenje protiv bolesti COVID-19 monoklonskim protutijelima na početku ispitivanja (skup za analizu podataka mITT1)

	Paxlovid (N=1 039)	Placebo (N=1 046)
Hospitalizacija povezana s bolešću COVID-19 ili smrt zbog bilo kojeg uzroka do 28. dana		
n (%)	8 (0,8 %)	66 (6,3 %)
Smanjenje u usporedbi s placebom ^a [95 %-tni CI], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Smrt zbog bilo kojeg uzroka do 28. dana %	0	12 (1,1 %)

Kratice: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

- a. Procijenjeni kumulativni udio hospitaliziranih sudionika ili procijenjeni smrtni slučajevi do 28. dana izračunati su za svaku ispitivanu skupinu primjenom Kaplan-Meierove metode pri čemu su ispitanici bez hospitalizacije i statusa smrti do 28. dana cenzurirani kada je ispitivanje bilo prekinuto.

Procijenjeno smanjenje rizika iznosilo je -5,8 % s 95 %-tnim CI (-7,8 %, -3,8 %) kod sudionika koji su primili dozu unutar 3 dana od pojave simptoma i -5,2 % s 95 %-tnim CI (-7,9 %, -2,5 %) u mITT1 podskupini sudionika koji su primili dozu > 3 dana od pojave simptoma.

Dosljedni rezultati zabilježeni su u populacijama za konačnu analizu mITT i mITT2. Ukupno je 1 379 ispitanika uključeno u populaciju za analizu mITT. Stope događaja iznosile su 5/697 (0,72 %) u skupini liječenj lijekom Paxlovid i 44/682 (6,45) u skupini koja je primala placebo.

Tablica 4: Progresija bolesti COVID-19 (hospitalizacija ili smrt) do 28. dana u simptomatskih odraslih osoba koje su izložene povećanom riziku od progresije do teškog oblika bolesti; skup za analizu mITT1

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Broj bolesnika	N=1 039	N=1 046
Serološki negativno	n=487	n=505
Bolesnici s hospitalizacijom ili smrću ^a (%)	7 (1,4 %)	58 (11,5 %)
Procijenjeni udio tijekom 28 dana [95 %-tni CI], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Smanjenje u odnosu na placebo [95 %-tni CI] p-vrijednost	-10,25 (-13,28; -7,21) p $< 0,0001$	
Serološki pozitivno	n=540	n=528
Bolesnici s hospitalizacijom ili smrću ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,5 %)
	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)

Procijenjeni udio tijekom 28 dana [95 %-tni CI], % Smanjenje u odnosu na placebo [95 %-tni CI] p-vrijednost	-1,34 (-2,45; -0,23) p = 0,0180	
--	------------------------------------	--

Kratice: CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); mITT=modificirana populacija s namjerom liječenja (engl. *modified intent-to-treat*). Svi sudionici koji su bili nasumično raspodijeljeni u skupinu koja je primala ispitivani lijek i primili najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka, na početku ispitivanja nisu liječili niti se očekivalo da će liječiti bolest COVID-19 terapijskim monoklonskim protutijelima te su bili liječeni ≤ 5 dana nakon pojave simptoma bolesti COVID-19.

Seropozitivnost je bila utvrđena ako su rezultati bili pozitivni u serološkom imunotestu specifičnim za protutijela domaćina na bilo S ili N virusne proteine.

Prikazana je razlika u udjelima u 2 ispitivane skupine i njezin 95 %-tni interval pouzdanosti temeljen na normalnoj aproksimaciji podataka.

a. Hospitalizacija povezana s bolešću COVID-19 ili smrt zbog bilo kojeg uzroka.

Rezultati djelotvornosti za mITT1 bili su dosljedni u svim podskupinama sudionika, uključujući dob (≥ 65 godina) i ITM (ITM > 25 i ITM > 30) i dijabetes.

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Paxlovida u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika nirmatrelvir/ritonavira je ispitana na zdravim sudionicima.

Ritonavir se primjenjuje s nirmatrelvir kao farmakokinetički pojačivač što dovodi do većih sistemskih koncentracija nirmatrelvir.

Čini se da je kod ponavljane doze nirmatrelvir/ritonavira od 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg i 500 mg/100 mg primijenjene dvaput dnevno povećanje sistemske izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže manje od onog proporcionalnog dozi. Višekratno doziranje tijekom 10 dana dovelo je do stanja dinamičke ravnoteže 2. dana s približno dvostrukom akumulacijom. Sistemske izloženosti 5. dana bile su slične onima zabilježenim 10. dana za sve doze.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jednokratne doze nirmatrelvir/ritonavira od 300 mg/100 mg geometrijska srednja vrijednost C_{max} i AUC_{inf} u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 2,21 µg/ml odnosno 23,01 µg*hr/ml za nirmatrelvir. Medijan vremena do C_{max} (T_{max}) iznosio je 3,00 sati. Aritmetička srednja vrijednost terminalnog poluvijeka eliminacije iznosila je 6,1 sati.

Nakon peroralne primjene jednokratne doze nirmatrelvir/ritonavira od 300 mg/100 mg geometrijska srednja vrijednost C_{max} i vrijednost AUC_{inf} iznosile su 0,36 µg/ml odnosno 3,60 µg*hr/ml za ritonavir. Medijan vremena do C_{max} (T_{max}) iznosio je 3,98 sati. Aritmetička srednja vrijednost terminalnog poluvijeka eliminacije iznosila je 6,1 sat.

Učinak hrane na peroralnu apsorpciju

Doziranje uz jelo s visokim sadržajem masti umjereno je povećalo izloženost nirmatrelvira (povećanje srednje vrijednosti C_{max} od približno 15 % i povećanje srednje vrijednosti AUC_{last} od 1,6 %) u odnosu

na stanje natašte nakon primjene formulacije suspenzije nirmatrelvira primijenjene istodobno s tabletama ritonavira.

Distribucija

Vežanje nirmatrelvira za proteine u ljudskoj plazmi iznosi približno 69 %.

Vežanje ritonavira za proteine u ljudskoj plazmi iznosi približno 98 – 99 %.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja koja ocjenjuju nirmatrelvir bez istodobno primijenjenog ritonavira ukazuju na to da se nirmatrelvir primarno metabolizira putem enzima CYP3A4. Nirmatrelvir reverzibilno ne inhibira enzime CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ili CYP1A2 *in vitro* pri klinički značajnim koncentracijama. Nirmatrelvir nije induktor ili supstrat drugih CYP enzima osim enzima CYP3A čiji je inhibitor nirmatrelvir/ritonavir. Primjena nirmatrelvir s ritonavikom inhibira metabolizam nirmatrelvir. U plazmi je jedini opaženi entitet povezan s lijekom bio nepromijenjen nirmatrelvir. Manji oksidativni metaboliti opaženi su u stolici i urinu.

In vitro ispitivanja koja koriste mikrosome ljudske jetre dokazala su da je citokrom P450 3A (CYP3A) glavni izooblik uključen u metabolizam ritonavira, iako enzim CYP2D6 također doprinosi stvaranju oksidativnog metabolita M-2.

Niske doze ritonavira pokazale su dalekosežne učinke na farmakokinetiku drugih inhibitora proteaze (i drugih lijekova koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4) i drugi inhibitori proteaze mogu utjecati na farmakokinetiku ritonavira.

Eliminacija

Primarni put eliminacije nirmatrelvira kada se primjenjuje s ritonavikom bio je izlučivanje nepromijenjenog lijeka putem bubrega. Približno 49,6 % odnosno 35,3 % primijenjene doze nirmatrelvira od 300 mg pronađeno je u stolici i urinu. Nirmatrelvir je bio prevladavajući entitet povezan s lijekom, s malim količinama metabolita nastalim iz reakcija hidrolize u izlučevinama. U plazmi je jedini entitet povezan s lijekom koji se mogao kvantificirati bio nepromijenjeni nirmatrelvir.

Ispitivanja u ljudi s radioaktivno označenim ritonavikom dokazala su da se eliminacija ritonavira primarno provodi putem hepatobilijarnog sustava; približno 86 % radioaktivno označenog spoja pronađeno je u stolici, a očekuje se da je dio njega neapsorbirani ritonavir.

Posebne populacije

Farmakokinetika nirmatrelvir/ritonavira na temelju dobi i spola nije procijenjena.

Rasne ili etničke skupine

Sistemska izloženost u japanskih sudionika bila je numerički niža, ali ne klinički značajno različita od one zabilježene u sudionika sa Zapada.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima bez oštećenja funkcije bubrega, vrijednosti C_{max} i AUC nirmatrelvira u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega bile su 30 % odnosno 24 % veće, u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega bile su 38 % odnosno 87 % veće, dok su u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega bile 48 % odnosno 204 % veće.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U usporedbi sa zdravim kontrolnim bolesnicima bez oštećenja funkcije jetre, farmakokinetika nirmatrelvira u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije se značajno razlikovala. Prilagođeni omjer geometrijske srednje vrijednosti (90 %-tni CI) AUC_{inf} i C_{max} nirmatrelvira,

uspoređujući umjereno oštećenje funkcije jetre (ispitani) s normalnom funkcijom jetre (referentni), iznosio je 98,78 % (70,65 %; 138,12 %) odnosno 101,96 % (74,20 %; 140,11 %).

Nirmatrelvir/ritonavir nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Ispitivanja interakcija provedena s nirmatrelvir/ritonaviirom

CYP3A4 je najviše doprinio oksidativnom metabolizmu nirmatrelvira kada je nirmatrelvir ispitan sam u mikrosomima ljudske jetre. Ritonavir je inhibitor enzima CYP3A i u plazmi povećava koncentracije nirmatrelvira i drugih lijekova koji se primarno metaboliziraju putem enzima CYP3A. Unatoč tomu što se istodobno primjenjuje s ritonaviirom kao farmakokinetički pojačivač, postoji potencijal da snažni inhibitori i induktori promijene farmakokinetiku nirmatrelvira.

Nirmatrelvir reverzibilno ne inhibira enzime CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ili CYP1A2 *in vitro* pri klinički značajnim koncentracijama. Rezultati *in vitro* ispitivanja pokazali su da nirmatrelvir može biti induktor enzima CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Nije poznat klinički značaj navedenog. Na temelju *in vitro* podataka nirmatrelvir ima nizak potencijal za inhibiciju proteina rezistencije raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), prijenosnika za izlučivanje više lijekova i toksina 2K (engl. *multidrug and toxin compound extrusion protein 2K*, MATE2K), prijenosnika organskih aniona 1 (engl. *organic anion transporter 1*, OAT1), OAT3, OATP1B3 i prijenosnika organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2). Postoji potencijal nirmatrelvir za inhibiciju proteina višestruke rezistencije na lijekove (engl. *multi-drug resistance protein*, MDR)1, MATE1, OCT1 i OATP1B1 pri klinički značajnim koncentracijama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena neklinička ispitivanja sigurnosti primjene nirmatrelvira u kombinaciji s ritonaviirom.

Nirmatrelvir

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti nisu ukazala na rizik zbog primjene nirmatrelvira. Nisu opaženi štetni učinci u ispitivanjima plodnosti, embrio-fetalnog razvoja, ili prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima. Ispitivanja na gravidnim kunićima pokazala su štetno smanjenje tjelesne težine fetusa, u odsutnosti značajne toksičnosti u majke. Procijenjeno je da je sistemska izloženost (AUC₂₄) u kunića kod najviše doze bez štetnog učinka na tjelesnu težinu fetusa bila približno 3 puta veća od izloženosti u ljudi kod primjene preporučene terapijske doze lijeka Paxlovid.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s nirmatrelvirom.

Ritonavir

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza ritonavira u životinja utvrdila su glavne ciljne organe: jetru, mrežnicu, štitnjaču i bubreg. Jetrene promjene su obuhvaćale hepatocelularne, bilijarne i fagocitne elemente te su bile praćene povećanjima razina jetrenih enzima. Hiperplazija pigmentnog epitela mrežnice i degeneracija mrežnice opažene su u svim ispitivanjima na glodavcima provedenim s ritonaviirom, ali nisu opažene u pasa. Ultrastrukturni dokazi ukazuju na to da navedene promjene na mrežnici mogu biti posljedica fosfolipidoze. Međutim, klinička ispitivanja nisu otkrila dokaze očnih promjena izazvanih lijekom u ljudi. Sve promjene na štitnjači bile su reverzibilne nakon prekida primjene ritonavira. Kliničke pretrage u ljudi nisu otkrile klinički značajne promjene u testovima funkcije štitnjače.

U štakora su zabilježene promjene na bubrezima, uključujući degeneraciju tubula, kroničnu upalu i proteinuriju, te se smatraju pripisivim spontanoj bolesti specifičnoj za pojedinu vrstu. Osim toga, u kliničkim ispitivanjima nisu zabilježene klinički značajne abnormalnosti na bubrezima.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu ukazala na rizik uzrokovan primjenom ritonavira. Dugoročna ispitivanja kancerogenosti s ritonavikom na miševima i štakorima otkrila su tumorigeni potencijal specifičan za te vrste, ali se smatra da nemaju značaj za ljude. Ritonavir nije imao učinak na plodnost štakora. Razvojna toksičnost opažena u štakora (smrtnost embrija, smanjena težina fetusa i odgođena osifikacija te visceralne promjene, uključujući zakašnjelo spuštanje testisa) pojavljivala se uglavnom pri dozi toksičnoj za majku. Razvojna toksičnost u kunića (smrtnost embrija, smanjena veličina legla i smanjena težina fetusa) pojavljivala se uglavnom pri dozi toksičnoj za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Filmom obložene tablete nirmatrelevira

Jezgra tablete:

Mikrokristalična celuloza

Laktoza hidrat

Umrežena karmelozanatrij

Koloidni silicijev dioksid

Natrijev stearilfumarat

Film-ovojnica:

Hidroksiopropilmetilceluloza (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Polietilenglikol (E1521)

Crveni željezov oksid (E172)

Filmom obložene tablete ritonavira

Jezgra tablete:

Kopovidon

Sorbitanlaurat

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni

Natrijev stearilfumarat

Film-ovojnica:

Hipromeloza (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Makrogol (E1521)

Hidroksiopropilceluloza (E463)

Talk (E553b)

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Polisorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister kartice od OPA/Al/PVC folije koje sadrže 30 tableta.

Paxlovid je pakiran u kutije koje sadrže 5 blister kartica s dnevnom dozom s 30 tableta.

Jedna blister kartica s dnevnom dozom sadrži 4 tablete nirmatrevir i 2 tablete ritonavira za jutarnju i večernju dozu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1625/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. siječnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Njemačka

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Irska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9 uredbe pravilnika broj 507/2006 i, u skladu s tim, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAH) će dostavljati PSUR-ove svakih šest mjeseci

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Da bi se poboljšao opis strategije kontrole i kako bi se potvrdila konzistentnost profila onečišćenja, potrebno je uključiti dodatne detalje u proizvodni postupak predložen za djelatnu tvar nirmatrelvir za komercijalnu opskrbu.	30 lipnja 2022.
Da bi se osigurala sveobuhvatna kontrola onečišćenja tijekom životnog ciklusa lijeka, potrebno je u potpunosti uspostaviti strategiju kontrole djelatne tvari nirmatrelvir za onečišćenja uključujući kiralna onečišćenja i djelatnu tvar.	30 lipnja 2022.
Da bi se osigurala sveobuhvatna kontrola onečišćenja tijekom životnog ciklusa lijeka, potrebno je navesti potpune podatke o validaciji za HPLC metodu za analizu i ispitivanje onečišćenja, te za metodu ostalih otapala koja se koristi za kontrolu djelatne tvari nirmatrelvir.	30 lipnja 2022.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg filmom obložene tablete
nirmatrelvir + ritonavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna ružičasta filmom obložena tableta sadrži 150 mg nirmatrelvira.
Jedna bijela filmom obložena tableta sadrži 100 mg ritonavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta (20 tableta nirmatrelvira + 10 tableta ritonavira)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije upotrebe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Skenirajte QR kod za informacije o lijeku na nacionalnom jeziku.
URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1625/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

paxlovid

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

PAXLOVID
nirmatrelvir 150 mg tableta
ritonavir 100 mg tableta

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmom obložene tablete nirmatrelvir + ritonavir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Paxlovid i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Paxlovid
3. Kako uzimati Paxlovid
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Paxlovid
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Paxlovid i za što se koristi

Paxlovid sadrži dvije djelatne tvari, nirmatrelvir i ritonavir, u dvije različite tablete. Paxlovid je antivirusni lijek koji se koristi za liječenje odraslih kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom i koji imaju povećan rizik od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19.

COVID-19 uzrokuje virus koji se naziva koronavirus. Paxlovid zaustavlja umnožavanje virusa u stanicama te tako zaustavlja umnožavanje virusa u tijelu. To može pomoći Vašem tijelu da savlada virusnu infekciju i može spriječiti razvoj teškog oblika bolesti.

Obratite se svom liječniku ako se Vaši simptomi pogoršaju ili ako se ne poboljšaju nakon 5 dana.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Paxlovid

Nemojte uzimati Paxlovid

- ako ste alergični na nirmatrelvir, ritonavir ili neki drugi sastojak lijeka Paxlovid (naveden u dijelu 6.).
- ako uzimate neki od sljedećih lijekova. Uzimanje lijeka Paxlovid zajedno sa sljedećim lijekovima može uzrokovati ozbiljne ili po život opasne nuspojave odnosno utjecati na djelovanje lijeka Paxlovid:
 - alfuzozin (koristi se za liječenje simptoma povećane prostate),
 - petidin, propoksifen (koriste se za ublažavanje boli),
 - ranolazin (koristi se za liječenje kronične boli u prsnom košu [angina]),
 - neratinib, venetoklaks (koriste se za liječenje raka),
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin (koriste se za liječenje srčanih bolesti i ispravljanje nepravilnih otkucaja srca),
 - fusidatna kiselina, rifampicin (koristi se za liječenje bakterijskih infekcija),
 - karbamazepin, fenobarbital, fenitoin (koriste se za sprječavanje i kontrolu napadaja),

- kolhicin (koristi se za liječenje gihta),
- astemizol, terfenadin (koriste se za liječenje alergija),
- lurasidon (koristi se za liječenje shizofrenije),
- pimozyd, klopazin, kvetiapin (koriste se za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja, teške depresije i neuobičajenih misli ili osjećaja),
- dihidroergotamin i ergotamin (koriste se za liječenje migrenskih glavobolja),
- ergonovin i metilergonovin (koriste se za zaustavljanje prekomjernog krvarenja koje se može pojaviti nakon poroda ili abortusa),
- cisaprid (koristi se za ublažavanje određenih želučanih problema),
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) (biljni lijek koji se koristi kod depresije i tjeskobe),
- lovastatin, simvastatin, lomitapid (koriste se za snižavanje kolesterola u krvi),
- avanafil, vardenafil (koriste se za liječenje erektilne disfunkcije [poznate i pod nazivom impotencija]),
- sildenafil koji se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (visoki krvni tlak u plućnoj arteriji),
- klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam koji se uzimaju kroz usta (koriste se za ublažavanje tjeskobe i/ili problema sa spavanjem).

Upozorenja i mjere opreza

Bolest jetre

Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali bolest jetre. Poremećaji u razinama jetrenih enzima, hepatitis i žutica pojavili su se u bolesnika koji su uzimali ritonavir.

Bolest bubrega

Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali bolest bubrega.

Rizik od razvoja rezistencije HIV-1

Ako imate neku neliječenu ili nekontroliranu HIV infekciju, Paxlovid može dovesti do toga da neki lijekovi za liječenje HIV-a neće djelovati tako dobro u budućnosti.

Djeca i adolescenti

Ne smijete davati lijek Paxlovid djeci i adolescentima mlađim od 18 godina jer lijek Paxlovid nije ispitan u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Paxlovid

Postoje i drugi lijekovi koji se ne smiju uzimati zajedno s lijekom Paxlovid. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove:

- lijekovi koji se koriste za liječenje raka, kao što su: afatinib, abemaciclib, apalutamid, ceritinib, dasatinib, enkorafenib, fostamatinib, ibrutinib, nilotinib, vinblastin i vinkristin,
- lijekovi koji se koriste za razrjeđivanje krvi (antikoagulansi), kao što su: varfarin, rivaroksaban, vorapaksar,
- lijekovi koji se koriste za liječenje konvulzija, kao što su divalproeks i lamotrigin,
- lijekovi koji se koriste za odvikavanje od pušenja, kao što je bupropion,
- lijekovi koji se koriste za liječenje alergija, kao što su feksofenadin i loratadin,
- lijekovi koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotici), kao što su itrakonazol i vorikonazol,
- lijekovi koji se koriste za liječenje Cushingovog sindroma (kad tijelo proizvodi višak kortizola), kao što su tablete ketokonazola,
- lijekovi koji se koriste za liječenje infekcije HIV-om, kao što su: efavirenz, maravirok, raltegravir i zidovudin,
- lijekovi koji se koriste za liječenje infekcija (npr. antibiotici i antimikobakterici), kao što su: atovakon, fusidatna kiselina, klaritromicin, eritromicin, bedakilin, rifabutin, delamanid i sulfametoksazol/trimetoprim,
- lijekovi koji se koriste za liječenje mentalnih poremećaja ili poremećaja raspoloženja, kao što su: haloperidol, risperidon i tioridazin,

- lijekovi koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka u krvnim žilama koje opskrbljuju pluća, kao što su bosentan i riocigvat,
- lijekovi koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka (hipertenzija), kao što su: amlodipin, diltiazem i nifedipin,
- lijekovi koji se koriste za liječenje srčanih bolesti i ispravljanje nepravilnih otkucaja srca, kao što je digoksin,
- lijekovi koji se koriste za liječenje infekcije virusom hepatitisa C, kao što je glekaprevir/pibrentasvir,
- lijekovi koji se koriste za snižavanje kolesterola u krvi, kao što su: atorvastatin, fluvastatin, pravastatin i rosuvastatin,
- lijekovi koji se koriste za potiskivanje aktivnosti Vašeg imunskog sustava, kao što su: ciklosporin, takrolimus i everolimus,
- lijekovi koji se koriste za liječenje teške boli, kao što su: morfin, fentanil, metadon, buprenorfin, norbuprenorfin, drugi lijekovi nalik morfinu te piroksikam
- lijekovi koji se koriste kao sedativi, hipnotici i lijekovi za spavanje, kao što su: alprazolam, buspiron i zolpidem,
- steroidi, uključujući kortikosteroide, koji se koriste za liječenje upale, kao što su: betametazon, budezonid, ciklezonid, deksametazon, flutikazon, prednizolon, metilprednizolon, mometazon, prednizon i triamcinolon,
- lijekovi koji se koriste za liječenje astme i drugih problema povezanih s plućima, poput kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), kao što su salmeterol i teofilin,
- lijekovi koji se koriste za liječenje depresije, kao što su: amitriptilin, fluoksetin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin i dezipramin,
- lijekovi koji se koriste za liječenje erektilne disfunkcije (poznate i pod nazivom impotencija), kao što su sildenafil i tadalafil,
- lijekovi koji se koriste kao terapija za nadomještanje funkcije štitnjače, kao što je levotiroksin,
- bilo koji od sljedećih specifičnih lijekova:
 - kontraceptivi za primjenu kroz usta (oralni kontraceptivi) ili u obliku naljepka koji sadrže etinilestradiol i koriste se za sprječavanje trudnoće,
 - midazolam koji se primjenjuje injekcijom (koristi se za sedaciju [budno, ali vrlo opušteno stanje smirenosti ili pospanosti tijekom medicinske pretrage ili postupka] ili anestezija).

Veliki broj lijekova međudjeluje s lijekom Paxlovid. **Nosite popis Vaših lijekova sa sobom kako bi ga pokazali svom liječniku i ljekarniku.** Nemojte započinjati s uzimanjem novog lijeka, a da niste o tome obavijestili svog liječnika. Vaš liječnik Vam može reći je li sigurno uzimati lijek Paxlovid s drugim lijekovima.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nema dovoljno podataka koji bi potvrdili sigurnost primjene lijeka Paxlovid tijekom trudnoće. Ako ste trudni, nije preporučeno uzimati lijek Paxlovid osim u slučaju kada Vaše kliničko stanje zahtijeva takvo liječenje. Preporučuje se suzdržavanje od seksualne aktivnosti ili primjena kontracepcije tijekom uzimanja lijeka Paxlovid i još 7 dana nakon završetka liječenja lijekom Paxlovid kao dodatna mjera opreza. Ako uzimate hormonsku kontracepciju preporuča se korištenje kondoma ili druge nehormonske metode kontracepcije jer Paxlovid može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva. Vaš liječnik će Vas savjetovati o duljini trajanja potrebne prilagodbe kontracepcijskih mjera.

Nema podataka o primjeni lijeka Paxlovid tijekom dojenja. Ne smijete dobiti Vaše dijete dok uzimate lijek Paxlovid i još 7 dana nakon završetka liječenja lijekom Paxlovid, kao dodatna mjera opreza.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će lijek Paxlovid imati utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Paxlovid sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Paxlovid sadrži natrij

Jedna tableta nirmatrelvira, kao i jedna tableta ritonavira, sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Paxlovid

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Paxlovid se sastoji od 2 lijeka: nirmatrelvira i ritonavira. Preporučena doza se sastoji od 2 tablete nirmatrelvira (ružičasta tableta) zajedno s 1 tabletom ritonavira (bijela tableta). Preporučena doza se uzima kroz usta, a potrebno ju je uzeti dvaput dnevno (ujutro i navečer).

Ciklus liječenja traje 5 dana. Za svaku dozu uzmite sve 3 tablete zajedno u isto vrijeme.

Ako imate bolest bubrega, obratite se svom zdravstvenom radniku radi dobivanja odgovarajuće doze lijeka Paxlovid.

Tablete progutajte cijele. Tablete nemojte žvakati, lomiti ili drobiti. Lijek Paxlovid može se uzimati s jelom ili bez njega.

Ako uzmete više lijeka Paxlovid nego što ste trebali

Ako uzmete previše lijeka Paxlovid, odmah nazovite svog zdravstvenog radnika ili otidite u najbližu bolnicu na odjel hitne pomoći.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Paxlovid

Ako je od propuštene doze lijeka Paxlovid prošlo manje od 8 sati, dozu uzmite čim se sjetite. Ako je od propuštene doze prošlo više od 8 sati, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti 2 doze lijeka Paxlovid u isto vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Paxlovid

Čak i ako se osjećate bolje, ne smijete prestati uzimati lijek Paxlovid bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Česte nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- proljev,
- povraćanje,
- mučnina,
- promijenjeni osjet okusa,
- glavobolja.

Manje česte nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- bol u truhu (abdomenu).

Rijetke nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- opće loše osjećanje.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Paxlovid

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Paxlovid sadrži

- Djelatne tvari u ovom lijeku su nirmatrelvir i ritonavir.
 - Jedna ružičasta filmom obložena tableta nirmatrelvira sadrži 150 mg nirmatrelvira.
 - Jedna bijela filmom obložena tableta ritonavira sadrži 100 mg ritonavira.
- Drugi sastojci u tableti nirmatrelvira su: mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat (pogledajte dio 2. „Paxlovid sadrži laktozu“), umrežena karmelozanatrij, koloidni silicijev dioksid i natrijev stearilfumarat (pogledajte dio 2. „Paxlovid sadrži natrij“). Film-ovojnica sadrži hidroksipropilmetilcelulozu, titanijev dioksid, polietilenglikol i crveni željezov oksid.
- Drugi sastojci u tableti ritonavira su: kopovidon, sorbitanlaurat, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, bezvodni kalcijev hidrogenfosfat, natrijev stearilfumarat. Film-ovojnica sadrži hipromelozu, titanijev dioksid, makrogol, hidroksipropilcelulozu, talk, bezvodni, koloidni silicijev dioksid i polisorbat 80.

Kako Paxlovid izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete lijeka Paxlovid dostupne su u 5 dnevnih blister kartica s 30 tableta pakiranih u kutiju.

Jedna dnevna blister kartica sadrži 4 tablete nirmatrelvira (svaka od 150 mg) i 2 tablete ritonavira (svaka od 100 mg) s oznakama koje tablete treba uzeti ujutro, a koje navečer (simboli sunca i mjeseca).

Filmom obložene tablete nirmatrelvira od 150 mg su ružičaste boje, ovalnog oblika s utisnutom oznakom „PFE“ na jednoj strani i „3CL“ na drugoj strani.

Filmom obložene tablete ritonavira od 100 mg su bijele do gotovo bijele boje, u obliku kapsule, s utisnutom oznakom „H“ na jednoj strani i „R9“ na drugoj strani.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Njemačka

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

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
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Skenirajte kod s mobilnim uređajem kako biste dobili upute o lijeku na raznim jezicima.



URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.