

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá ružová filmom obalená tableta obsahuje 150 mg nirmatrelviru.

Každá biela filmom obalená tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá ružová 150 mg filmom obalená tableta nirmatrelviru obsahuje 176 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Nirmatrelvir

Filmom obalená tableta (tableta).

Ružová, oválna, s rozmermi približne 17,6 mm na dĺžku a 8,6 mm na šírku, s vyrazeným označením „PFE“ na jednej strane a „3CL“ na strane druhej.

Ritonavir

Filmom obalená tableta (tableta).

Biele až sivobiele tablety v tvare kapsuly, s rozmermi približne 17,1 mm na dĺžku a 9,1 mm na šírku, s vyrazeným označením „H“ na jednej strane a „R9“ na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Paxlovid je indikovaný dospelým a pediatrickým pacientom vo veku 6 rokov a starším s hmotnosťou najmenej 20 kg na liečbu ochorenia spôsobeného koronavírusom 2019 (COVID-19), ktorých stav si nevyžaduje podpornú liečbu kyslíkom, a u ktorých je prítomné zvýšené riziko progresie k závažnému ochoreniu COVID-19 (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka u dospelých je 300 mg nirmatrelviru (dve 150 mg tablety) so 100 mg ritonaviru (jedna 100 mg tableta), všetky užívané spolu perorálne každých 12 hodín počas 5 dní.

Pediatrickí pacienti vo veku 6 rokov a starší s hmotnosťou najmenej 20 kg

Odporúčaná dávka u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 20 kg je uvedená nižšie v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 20 kg

Populácia pacientov	Odporúčaná dávka
Pediatrickí pacienti vo veku ≥ 6 rokov s hmotnosťou ≥ 40 kg	300 mg nirmatrelviru (dve 150 mg tablety) so 100 mg ritonaviru (jedna 100 mg tableta), všetky užívané spolu perorálne každých 12 hodín počas 5 dní.
Pediatrickí pacienti vo veku ≥ 6 rokov s hmotnosťou ≥ 20 až < 40 kg	150 mg nirmatrelviru (jedna 150 mg tableta) so 100 mg ritonaviru (jedna 100 mg tableta), užívané spolu perorálne každých 12 hodín počas 5 dní.

Osobitná pozornosť u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších s hmotnosťou od 20 kg do 40 kg

Pre pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších s hmotnosťou od 20 kg do 40 kg je určené osobitné balenie. Toto balenie obsahuje 5 blistrov s dvoma samostatnými časťami, z ktorých každá obsahuje jednu tabletu nirmatrelviru a jednu tabletu ritonaviru na podanie každých 12 hodín.

Paxlovid sa má podať čo najskôr po diagnostikovaní ochorenia COVID-19 a do 5 dní od nástupu príznakov. Dokončenie celého 5-dňového liečebného cyklu sa odporúča aj vtedy, ak sa vyžaduje hospitalizácia pacienta po začatí liečby týmto liekom v dôsledku závažného alebo kritického ochorenia COVID-19.

Ak pacient vynechá dávku a ubehlo menej ako 8 hodín od času, keď ju zvyčajne užíva, musí ju užiť čo najskôr a znova obnoviť normálny harmonogram podávania. Ak pacient vynechá dávku a ubehlo viac ako 8 hodín, nesmie užiť vynechanú dávku a namiesto toho má užiť nasledujúcu dávku v normálne naplánovanom čase. Pacient nesmie užiť dvojnásobnú dávku, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Špeciálne populácie

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek [odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) ≥ 60 až < 90 ml/min] nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min) alebo so závažnou poruchou funkcie obličiek [eGFR < 30 ml/min vrátane pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (End Stage Renal Disease; ESRD) podstupujúcich dialýzu] sa má dávka znížiť ako je uvedené v tabuľke 2, aby sa zabránilo nadmernej expozícii. Liek sa má podávať v približne rovnakom čase každý deň počas 5 dní. V dňoch, keď pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek podstupujú dialýzu, sa má dávka podať po dialýze (pozri časť 5.2).

Tabuľka 2: Odporúčaná dávka a režim pre dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek

Funkcia obličiek	Dni liečby	Dávka a frekvencia dávkovania
Stredne závažná porucha funkcie obličiek (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min)	1. až 5. deň	150 mg nirmatrelviru (jedna 150 mg tableta) so 100 mg ritonaviru (jedna 100 mg tableta) každých 12 hodín
Závažná porucha funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min) vrátane pacientov podstupujúcich dialýzu	1. deň	300 mg nirmatrelviru (dve 150 mg tablety) so 100 mg ritonaviru (jedna 100 mg tableta) jedenkrát
	2. až 5. deň	150 mg nirmatrelviru (jedna 150 mg tableta) so 100 mg ritonaviru (jedna 100 mg tableta) jedenkrát denne

Skratka: eGFR = odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie.

Osobitná pozornosť u pacientov so STREDNE závažnou poruchou funkcie obličiek

Pre pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek je určené osobitné balenie. Toto balenie obsahuje 5 blistrov s dvoma samostatnými časťami, z ktorých každá obsahuje jednu tabletu nirmatrelviru a jednu tabletu ritonaviru na podávanie každých 12 hodín.

Osobitná pozornosť u pacientov so ZÁVAŽNOU poruchou funkcie obličiek

Pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je určené osobitné balenie. Toto balenie obsahuje 1 blister s jednou samostatnou časťou, ktorá obsahuje dve tablety nirmatrelviru a jednu tabletu ritonaviru na podanie jedenkrát 1. deň a štyri ďalšie samostatné časti, z ktorých každá obsahuje jednu tabletu nirmatrelviru a jednu tabletu ritonaviru na podanie jedenkrát denne 2. až 5. deň.

Hoci sa bezpečnosť a farmakokinetika nirmatrelviru/ritonaviru u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek neskúmali, redukcia dávky u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 40 kg s poruchou funkcie obličiek musí zodpovedať odporúčanej dávke pre dospelých s rovnakým stupňom poruchy funkcie obličiek (pozri tabuľku 2) (pozri časť 5.2).

Dávka u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek s hmotnosťou nižšou ako 40 kg nebola stanovená.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (Child-Pugh trieda A) alebo stredne závažnou (Child-Pugh trieda B) poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Paxlovid sa nemá používať u pacientov so závažnou (Child-Pugh trieda C) poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Ťažko imunokompromitovaná populácia

Údaje o ťažko imunokompromitovaných jedincoch sú obmedzené. Liečba trvajúca 10 dní môže pomôcť zmierniť riziko opätovného objavenia sa vírusu u pacientov so závažnou imunodepresiou (napr. s aktívnymi hematologickými malignitami, po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek, po CAR T-bunkovej liečbe alebo po liečbach vedúcich k deplécii B-buniek) (pozri časť 5.1).

Súbežná liečba s režimom liečby obsahujúcim ritonavir alebo kobicistát

Nie je potrebná úprava dávky. Pacienti s diagnostikovanou infekciou vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) alebo infekciou vírusom hepatitídy C (HCV), ktorým je podávaná liečba obsahujúca ritonavir alebo kobicistát majú pokračovať vo svojej liečbe podľa pokynov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Paxlovidu u pediatrických pacientov mladších ako 6 rokov alebo s hmotnosťou nižšou ako 20 kg neboli stanovené.

Pediatrické dávkovanie pre pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 20 kg je založené na výsledkoch pediatrického klinického skúšania (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Nirmatrelvir sa musí užívať súbežne s ritonavírom. Ak sa nirmatrelvir nebude užívať správnym spôsobom súbežne s ritonavírom, nebudú plazmatické hladiny nirmatrelviru postačovať na dosiahnutie požadovaného terapeutického účinku.

Tento liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety sa musia prehĺtať vcelku a nesmú sa žuť, lámať ani drviť, pretože v súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Nižšie uvedené lieky predstavujú sprievodný zoznam a nemajú byť považované za úplný zoznam všetkých možných liekov, ktoré sú kontraindikované s Paxlovidom.

Lieky, ktorých klírens výrazne závisí od CYP3A, a ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie sa spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi reakciami.

- Antagonista alfa₁-adrenoreceptora: alfuzosín
- Liek určený na liečbu anginy pectoris: ranolazín
- Antiarytmiká: dronedarón, propafenón, chinidín
- Cytostatiká: neratinib, venetoklax
- Antiuratiká: kolchicín
- Antihistaminiká: terfenadín
- Antipsychotiká/neuroleptiká: lurazidón, pimozyd, kvetiapín
- Lieky určené na liečbu benígnej hyperplázie prostaty: silodozín
- Lieky určené na liečbu kardiovaskulárnych ochorení: eplerenón, ivabradín
- Deriváty ergotu: dihydroergotamín, ergonovín, ergotamín, metylergometrín (metylergonovín)
- Lieky upravujúce motilitu gastrointestinálneho traktu: cisaprid
- Imunosupresíva: voklosporín
- Lieky upravujúce lipidy:
 - o inhibítory HMG Co-A reduktázy: lovastatín, simvastatín
 - o inhibítor mikrozomálneho triglyceridového transferového proteínu (MTTP): lomitapid
- Lieky určené na liečbu migrény: eletriptán
- Antagonisty mineralokortikoidných receptorov: finerenón
- Neuropsychiatrické látky: kariprazín
- Antagonisty opioidov: naloxegol
- Inhibítory PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedatíva/hypnotiká: klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálny midazolam a triazolam
- Antagonisty vazopresínového receptora: tolvaptán

Lieky, ktoré sú silnými induktormi CYP3A, pretože signifikantne redukované plazmatické koncentrácie nirmatrelviru/ritonaviru môžu súvisieť s potenciálnou stratou virologickej odpovede a možnou rezistenciou.

- Antibiotiká: rifampicín, rifapentín
- Cytostatiká: apalutamid, enzalutamid
- Antikonvulzíva: karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, primidón
- Potenciátory regulátora transmembránovej vodivosti pri cystickej fibróze: lumakaftor/ivakaftor
- Rastlinné prípravky: Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Paxlovid sa nesmie začať užívať ihneď po ukončení používania induktorov CYP3A4 z dôvodu oneskoreného vymiznutia účinku nedávno vysadeného induktora CYP3A (pozri časť 4.5).

Na určenie adekvátneho načasovania začatia liečby Paxlovidom sa má zvážiť multidisciplinárny prístup (napr. zapojenie lekárov a odborníkov v oblasti klinickej farmakológie), pričom je potrebné brať do úvahy oneskorené vymiznutie účinku nedávno vysadeného induktora CYP3A a potrebu začať liečbu Paxlovidom do 5 dní od nástupu príznakov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko závažných nežiaducich reakcií spôsobených interakciami s inými liekmi

Manažment liekových interakcií u vysokorizikových pacientov s ochorením COVID-19, ktorí súbežne užívajú viaceré lieky, môže byť zložitý a vyžaduje si dôkladné porozumenie povahy a rozsahu interakcie so všetkými súbežne používanými liekmi. Pri manažmente liekových interakcií, najmä ak sa súbežne používané lieky vysadzujú, ak sa znižuje ich dávka alebo je potrebné monitorovanie vedľajších účinkov sa u niektorých pacientov má zväžiť multidisciplinárny prístup (napr. zapojenie lekárov a odborníkov v oblasti klinickej farmakológie).

Účinky Paxlovidu na iné lieky

Začatie liečby Paxlovidom, inhibítorom CYP3A, u pacientov, ktorí užívajú lieky metabolizované prostredníctvom CYP3A, alebo začatie liečby liekmi metabolizovanými prostredníctvom CYP3A u pacientov, ktorí už užívajú Paxlovid, môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie Paxlovidu s inhibítormi kalcineurínu a inhibítormi mTOR

Na zvládnutie komplexnosti tohto súbežného podávania je potrebná konzultácia multidisciplinárnej skupiny (napr. zahŕňajúcej lekárov, špecialistov na imunosupresívnu liečbu a/alebo špecialistov na klinickú farmakológiu), s dôkladným a pravidelným monitorovaním koncentrácií imunosupresíva v krvi a úpravy dávky imunosupresíva v súlade s najnovšími usmerneniami (pozri časť 4.5).

Účinky iných liekov na Paxlovid

Začatie liečby liekmi, ktoré inhibujú alebo indukujú CYP3A, môže zvyšovať, respektíve znižovať koncentrácie Paxlovidu.

Tieto interakcie môžu viesť ku:

- klinicky významným nežiaducim reakciám so závažnými, život ohrozujúcimi alebo smrteľnými udalosťami v dôsledku vyšších expozícií súbežne používaných liekov.
- klinicky významným nežiaducim reakciám spôsobeným vyššími expozíciami Paxlovidu.
- strate terapeutického účinku Paxlovidu a možnému vývoju rezistencie voči vírusu.

Lieky, ktoré sú kontraindikované na súbežné používanie s nirmatrelvirom/ritonavírom, a pre potenciálne signifikantné interakcie s inými liekmi (pozri časť 4.5) sú uvedené v tabuľke 3. Pred liečbou a počas liečby Paxlovidom sa má zväžiť možnosť interakcií s inými liekmi. Počas liečby Paxlovidom sa majú posúdiť súbežne podávané lieky a pacient sa má monitorovať, či nedochádza k nežiaducim reakciám spájajúcim sa so súbežným používaním liekov.

Reakcie z precitlivenosti

Pri používaní Paxlovidu bola hlásená anafylaxia, reakcie z precitlivenosti a závažné kožné reakcie (vrátane toxickéj epidermálnej nekrolýzy a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu) (pozri časť 4.8). Ak sa objavia prejavy a príznaky klinicky signifikantnej reakcie z precitlivenosti alebo anafylaxie, okamžite ukončíte liečbu týmto liekom a začnete s príslušnou liečbou a/alebo podpornou starostlivosťou.

Závažná porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii farmakokinetické a klinické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Tento liek sa preto nemá používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Hepatotoxicita

U pacientov užívajúcich ritonavir sa vyskytli zvýšené hladiny pečeňových transamináz, klinická hepatitída a žltacka. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa tento liek podáva u pacientov s prítomnými ochoreniami pečene, abnormalitami pečeňových enzýmov alebo hepatitídou.

Zvýšenie krvného tlaku

Počas liečby Paxlovidom sa hlásili prípady hypertenzie, ktoré boli vo všeobecnosti nezávažné a prechodné. Osobitná pozornosť, vrátane pravidelného sledovania krvného tlaku, má byť venovaná najmä starším pacientom, pretože sú vystavení vyššiemu riziku závažných komplikácií hypertenzie.

Riziko vývoja rezistencie HIV-1

Keďže sa nirmatrelvir užíva súbežne s ritonavírom, môže existovať riziko vývoja rezistencie HIV-1 voči inhibítorom HIV proteázy u jedincov s nekontrolovanou alebo nediagnostikovanou infekciou HIV-1.

Pomocné látky

Laktóza

Tablety nirmatrelviru obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

Sodík

Tablety nirmatrelviru, aj tablety ritonaviru obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na Paxlovid

Nirmatrelvir a ritonavir sú substrátmi CYP3A.

Súbežné podávanie Paxlovidu a liekov, ktoré indukujú CYP3A môže znižovať plazmatické koncentrácie nirmatrelviru a ritonaviru a redukovať terapeutický účinok Paxlovidu.

Súbežné podávanie Paxlovidu s liekom, ktorý inhibuje CYP3A4, môže zvyšovať plazmatické koncentrácie nirmatrelviru a ritonaviru.

Účinky Paxlovidu na iné lieky

Lieky, ktoré sú substrátmi CYP3A4

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) je silným inhibítorom CYP3A a zvyšuje plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP3A. Je preto kontraindikované súbežné podávanie nirmatrelviru/ritonaviru s liekmi, ktorých klírens je silne závislý od CYP3A, a u ktorých sa zvýšené plazmatické koncentrácie spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami (pozri tabuľku 3). Súbežné podávanie iných substrátov CYP3A4, ktoré môže viesť k potenciálne významnej interakcii (pozri tabuľku 3), sa má zvážiť len vtedy, ak prínosy prevažujú nad rizikami.

Lieky, ktoré sú substrátmi CYP2D6

Na základe *in vitro* štúdií má ritonavir vysokú afinitu k niekoľkým izoformám cytochrómu P450 (CYP) a môže inhibovať oxidáciu v nasledovnom poradí: CYP3A4 > CYP2D6. Súbežné podávanie Paxlovidu s liekmi, ktoré sú substrátom pre CYP2D6 môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátom pre CYP2D6.

Lieky, ktoré sú substrátmi P-glykoproteínu

Paxlovid má tiež vysokú afinitu k P-glykoproteínu (P-gp) a inhibuje tento transportér; preto sa má v prípade súbežnej liečby postupovať s opatrnosťou. Má sa vykonať dôkladné monitorovanie účinnosti a bezpečnosti lieku a podľa toho sa môže zvoliť zníženie dávky alebo vyhnutie sa súbežnému používaniu.

Paxlovid môže indukovať glukuronidáciu a oxidáciu prostredníctvom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, čím sa zvyšuje biotransformácia niektorých liekov metabolizovaných týmito cestami a môže viesť k zníženiu systémovej expozície týmto liekom, čo môže znížiť alebo skrátiť ich terapeutický účinok.

Na základe *in vitro* štúdií existuje potenciál nirmatrelviru inhibovať MDR1 a OATP1B1 v klinicky relevantných koncentráciách.

Štúdie zamerané na liekové interakcie s Paxlovidom naznačujú, že liekové interakcie sú primárne spôsobené ritonavírom. Liekové interakcie týkajúce sa ritonaviru sú preto aplikovateľné pre Paxlovid.

Lieky uvedené v tabuľke 3 predstavujú sprievodný zoznam a nemajú byť považované za úplný zoznam všetkých možných liekov, ktoré sú kontraindikované alebo môžu interagovať s nirmatrelvirom/ritonavírom.

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
Antagonista alfa ₁ -adrenoreceptora	↑alfuzosín	Zvýšené plazmatické koncentrácie alfuzosínu môžu viesť k závažnej hypotenzii a preto je kontraindikovaný (pozri časť 4.3).
	↑tamsulozín	Tamsulozín sa vo veľkej miere metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A4 a CYP2D6, ktoré sú inhibované ritonavírom. Vyhnite sa súbežnému používaniu s Paxlovidom.
Deriváty amfetamínu	↑amfetamín	Ritonavir podávaný vo vysokej dávke v súlade s predchádzajúcim používaním ako antiretrovirotikum pravdepodobne inhibuje CYP2D6 a v dôsledku toho sa očakáva zvýšenie koncentrácií amfetamínu a jeho derivátov. Pri súbežnom podávaní týchto liekov s Paxlovidom sa odporúča starostlivé sledovanie nežiaducich účinkov.
Analgetiká	↑buprenorfin (57 %; 77 %)	Zvýšenie plazmatických hladín buprenorfinu a jeho aktívneho metabolitu nevedlo ku klinicky významným farmakodynamickým zmenám v populácii pacientov so zníženou odpoveďou na opiáty. Úprava dávky buprenorfinu preto nemusí byť potrebná, keď sa tieto dva lieky používajú súbežne.

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
	↑fentanyl, ↑oxykodón	Ritonavir inhibuje CYP3A4 a v dôsledku toho sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií týchto narkotických analgetík. Ak je nevyhnutné súbežné používanie s Paxlovidom, zvážte zníženie dávky týchto narkotických analgetík a starostlivo monitorujte terapeutické a nežiaduce účinky (vrátane respiračnej depresie). Pre viac informácií si pozrite jednotlivé súhrny charakteristických vlastností.
	↓metadón (36 %; 38 %)	Pri súbežnom používaní s ritonavírom podávaným za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností môže byť potrebné zvýšiť dávku metadónu v dôsledku indukcie glukuronidácie. Dôkladne monitorujte pacientov udržiavaných na metadóne, či u nich nedochádza k abstinenčným príznakom. Úprava dávky sa má zvážiť na základe klinickej odpovede pacienta na liečbu metadónom.
	↓morfín	Hladiny morfinu môžu byť znížené v dôsledku indukcie glukuronidácie súbežne používaným ritonavírom podávaným za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností.
	↑petidín	Súbežné podávanie by mohlo viesť k zvýšeným alebo predĺženým účinkom opioidu. Ak je nevyhnutné súbežné používanie, zvážte zníženie dávky petidínu. Monitorujte, či nedochádza k respiračnej depresii a sedácii.
	↓piroxikam	Znížená expozícia piroxikamu z dôvodu indukcie CYP2C9 Paxlovidom.
Lieky určené na liečbu anginy pectoris	↑ranolazín	V dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom sa očakáva zvýšenie koncentrácií ranolazínu. Súbežné podávanie s ranolazínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
Antiarytmiká	↑amiodarón ↑flekainid	Vzhľadom na riziko podstatného zvýšenia expozície amiodarónu alebo flekainidu, a tým výskytu nežiaducich udalostí, ktoré s tým súvisia, je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, pokiaľ nie je možné získať multidisciplinárnu konzultáciu ohľadom bezpečného postupu.
	↑digoxín	Táto interakcia môže byť spôsobená modifikáciou efluxu digoxínu sprostredkovaného pomocou P-gp ritonavirom podávaným za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností. Očakáva sa zvýšená koncentrácia digoxínu. Ak je to možné, monitorujte hladiny digoxínu a jeho bezpečnosť a účinnosť.
	↑disopyramid	Ritonavir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie disopyramidu, čo môže viesť k zvýšeniu rizika výskytu nežiaducich udalostí, ako napríklad srdcových arytmií. Je potrebná opatrnosť a odporúča sa sledovanie terapeutickej koncentrácie disopyramidu, ak je dostupné.
	↑dronedarón, ↑propafenón, ↑chinidín	Súbežné podávanie s ritonavirom pravdepodobne vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií dronedarónu, propafenónu a chinidínu, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Antiastmatická	↓teofylín (43 %; 32 %)	Pri súbežnom podávaní s ritonavirom môže byť potrebná zvýšená dávka teofylínu z dôvodu indukcie CYP1A2.
Cytostatiká	↑abemaciklib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A4 ritonavirom. Je nutné vyhnúť sa súbežnému podávaniu abemaciklibu a Paxlovidu. Ak je súbežné podávanie považované za nevyhnutné, pozrite si SPC abemaciklibu, kde nájdete odporúčania na úpravu dávky. Monitorujte nežiaduce reakcie súvisiace s abemaciklibom.

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
	↑afatinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP) a akútnej inhibície P-gp ritonavirom. Rozsah zvýšenia AUC a C _{max} závisí od načasovania užívania ritonaviru. Pri používaní afatinibu s liekom Paxlovid je potrebná opatrnosť (pozri SPC afatinibu). Monitorujte nežiaduce reakcie súvisiace s afatinibom.
	↑apalutamid	Apalutamid je stredne silný až silný induktor CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii nirmatrelviru/ritonaviru a potenciálnej strate virologickej odpovede. Okrem toho, sérové koncentrácie apalutamidu môžu byť zvýšené pri súbežnom podávaní s ritonavirom, čo vedie k potenciálnym závažným nežiaducim udalostiam vrátane záchvatov. Súbežné používanie Paxlovidu s apalutamidom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
	↑ceritinib	Sérové koncentrácie ceritinibu môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A a P-gp ritonavirom. Pri podávaní ceritinibu s Paxlovidom je potrebná opatrnosť. Odporúčania na úpravu dávky nájdete v SPC ceritinibu. Monitorujte nežiaduce reakcie súvisiace s ceritinibom.
	↑dasatinib, ↑nilotinib, ↑vinblastín, ↑vinkristín	Pri súbežnom podávaní s ritonavirom sa môžu zvýšiť sérové koncentrácie, čo vedie k potenciálnemu zvýšeniu výskytu nežiaducich účinkov
	↑enkorafenib, ↑ivosidenib	Sérové koncentrácie enkorafenibu alebo ivosidenibu sa môžu zvýšiť pri súbežnom podávaní s ritonavirom, čo môže zvýšiť riziko toxicity, vrátane rizika závažných nežiaducich udalostí, ako je predĺženie QT intervalu. Vyhnite sa súbežnému podávaní enkorafenibu alebo ivosidenibu. Ak sa predpokladá, že prínos liečby preváži riziko a je nutné použiť ritonavir, pacienti majú byť

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
		starostlivo sledovaní z hľadiska bezpečnosti.
	enzalutamid	Enzalutamid je silný induktor CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii Paxlovidu, potenciálnej strate virologickej odpovede a nožnej rezistencii. Súbežné podávanie enzalutamidu s Paxlovidom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
	↑fostamatinib	Súbežné podávanie fostamatinibu s ritonavírom môže zvýšiť expozíciu metabolitu fostamatinibu R406, čo má za následok dávkovo závislé nežiaduce udalosti, ako hepatotoxicita, neutropénia, hypertenzia alebo hnačka. V prípade, ak sa vyskytnú takéto udalosti, pozrite SPC fostamatinibu s odporúčaniami na zníženie dávky.
	↑ibrutinib	Sérové koncentrácie ibrutinibu môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom, čo vedie k zvýšenému riziku toxicity vrátane rizika syndrómu z rozpadu nádoru. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu ibrutinibu a ritonavíru. Ak sa predpokladá, že prínos liečby preváži riziko a je nutné použiť ritonavir, znížte dávku ibrutinibu na 140 mg a pacienta pozorne sledujte v dôsledku nožnej toxicity.
	↑neratinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A4 ritonavírom. Súbežné používanie neratinibu a Paxlovidu je kontraindikované z dôvodu potenciálnych závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií vrátane hepatotoxicity (pozri časť 4.3).
	↑venetoklax	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom, čo vedie k zvýšenému riziku syndrómu z rozpadu nádoru na začiatku liečby a počas fázy zvyšovania liečebnej dávky a je preto kontraindikované (pozri časť 4.3 a

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
		pozri SPC venetoklaxu). U pacientov, ktorí dokončili fázu zvyšovania liečebnej dávky a užívajú stabilnú dennú dávku venetoklaxu, znížte dávku venetoklaxu na 100 mg alebo menej (alebo aspoň o 75 %, ak už bola upravená z iných dôvodov), ak sa užíva spolu so silnými inhibítormi CYP3A.
Antikoagulancia	↑apixabán	Kombinácia P-gp a silných inhibítorov CYP3A4 zvyšuje hladiny apixabánu v krvi a zvyšuje riziko krvácania. Odporúčania pre dávkovanie pri súbežnom podávaní apixabánu s Paxlovidom závisia od dávky apixabánu. Pri dávkach apixabánu 5 mg alebo 10 mg dvakrát denne znížte dávku apixabánu o 50 %. U pacientov, ktorí už užívajú apixabán 2,5 mg dvakrát denne, sa vyhnite súbežnému podávaniu s Paxlovidom.
	↑dabigatrán (94 %; 133 %)*	Očakáva sa, že súbežné podávanie s Paxlovidom zvyšuje koncentrácie dabigatránu, čo vedie k zvýšenému riziku krvácania. Znížte dávku dabigatránu alebo sa vyhnite súbežnému používaniu.
	↑rivaroxabán (153 %; 53 %)	Inhibícia CYP3A a P-gp vedie k zvýšeným plazmatickým hladinám a zvýšeným farmakodynamickým účinkom rivaroxabánu, čo môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. Neodporúča sa preto súbežné používanie Paxlovidu u pacientov užívajúcich rivaroxabán.
	warfarín, ↑↓S-warfarín (9 %; 9 %), ↓↔R-warfarín (33 %)	Indukcia CYP1A2 a CYP2C9 viedla k zníženiu hladín R-warfarínu, zatiaľ čo pri súbežnom podávaní S-warfarínu s ritonavirom sa zaznamenal malý farmakokinetický účinok. Znížené hladiny R-warfarínu môžu viesť k zníženiu antikoagulácie, preto sa odporúča monitorovať antikoagulačné parametre, keď sa warfarín podáva súbežne s ritonavirom.

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
Antikonvulzíva	karbamazepín*, fenobarbital, fenytoín primidón	Karbamazepín znižuje AUC nirmatrelviru o 55 % a C _{max} nirmatrelviru o 43 %. Fenobarbital, fenytoín a primidón sú silnými induktormi CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii nirmatrelviru a ritonaviru a potenciálnej strate virologickej odpovede. Súbežné používanie karbamazepínu, fenobarbitalu, fenytoínu a primidónu s Paxlovidom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
	↑klonazepam	Môže byť potrebné znížiť dávku klonazepamu, keď sa podáva súbežne s Paxlovidom, a odporúča sa klinické monitorovanie.
	↓divalproex, lamotrigín	Ritonavir používaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností indukuje oxidáciu prostredníctvom CYP2C9 a glukuronidáciu. V dôsledku toho sa očakáva zníženie plazmatických koncentrácií antikonvulzív. Pri súbežnom podávaní týchto liekov s ritonavírom sa odporúča starostlivé sledovanie sérových hladín alebo terapeutických účinkov.
Antikortikosteroidy	↑ketokonazol (3,4-násobne; 55 %)	Ritonavir inhibuje metabolizmus ketokonazolu sprostredkovaný CYP3A. Z dôvodu zvýšenej incidencie gastrointestinálnych a pečenných nežiaducich reakcií sa má zvážiť zníženie dávky ketokonazolu, keď sa podáva súbežne s ritonavírom.
Antidepresíva	↑amitriptylín, fluoxetín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín	Ritonavir podávaný vo vysokej dávke v súlade s predchádzajúcim používaním ako antiretrovirotikum pravdepodobne inhibuje CYP2D6 a v dôsledku toho sa očakáva zvýšenie koncentrácií imipramínu, amitriptylínu, nortriptylínu, fluoxetínu, paroxetínu alebo sertralínu. Ak sa tieto lieky podávajú súbežne s antiretrovírusovými dávkami ritonaviru, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutického účinku a nežiaducich účinkov.

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
Antiuratiká	↑kolchicín	Očakáva sa zvýšenie koncentrácií kolchicínu pri súbežnom podávaní s ritonavírom. Život ohrozujúce a fatálne liekové interakcie boli hlásené u pacientov liečených kolchicínom a ritonavírom (inhibícia CYP3A4 a P-gp). Súbežné používanie kolchicínu s Paxlovidom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Antivirotiká proti HCV	↑glekaprevir/pibrentasvir	Sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície P-gp, BCRP a OATP1B ritonavírom. Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru a Paxlovidu sa neodporúča kvôli zvýšenému riziku zvýšenia ALT spojeného so zvýšenou expozíciou glekapreviru.
	↑sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície OATP1B ritonavírom. Súbežné podávanie sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru s Paxlovidom sa neodporúča. Pre viac informácií si pozrite súhrn charakteristických vlastností sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru.
Antihistaminiká	↑fexofenadín	Ritonavir môže modifikovať eflux fexofenadínu sprostredkovaného P-gp, keď sa užíva za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností, čo vedie k zvýšeným koncentráciám fexofenadínu.
	↑loratadín	Ritonavir užívaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností inhibuje CYP3A. V dôsledku toho sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií loratadínu. Pri súbežnom podávaní loratadínu s ritonavírom sa odporúča starostlivé sledovanie terapeutického účinku a nežiaducich účinkov.
	↑terfenadín	Zvýšené plazmatické koncentrácie terfenadínu. Tým sa zvyšuje riziko závažných arytmií spôsobených týmto liečivom, a preto je ich súbežné použitie s Paxlovidom kontraindikované (pozri časť 4.3).

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
Proteázové inhibítory proti HIV	↑biktegravir/ ↔emtricitabín/ ↑tenofovir	Ritonavir môže významne zvyšovať plazmatické koncentrácie biktegraviru prostredníctvom inhibície CYP3A. Očakáva sa, že ritonavir bude zvyšovať absorpciu tenofovir-alafenamidu prostredníctvom inhibície P-gp, a tým zvyšovať systémovú koncentráciu tenofoviru.
	↑efavirenz (21 %)	Pri súbežnom podávaní efavirenu s ritonavírom sa pozorovala vyššia frekvencia nežiaducich reakcií (napr. závrat, nauzea, parestézia) a laboratórnych abnormalít (zvýšené hladiny pečeňových enzýmov). Pre viac informácií si pozrite súhrn charakteristických vlastností efavirenu.
	↑maravirok (161 %; 28 %)	Ritonavir zvyšuje sérové hladiny maraviroku v dôsledku inhibície CYP3A. Maravirok sa môže používať s ritonavírom na zvýšenie expozície maraviroku. Ďalšie informácie nájdete v SPC maraviroku.
	↓raltegravir (16 %; 1 %)	Súbežné podávanie ritonaviru a raltegraviru vedie k miernemu zníženiu hladín raltegraviru.
	↓zidovudín (25 %; ND)	Ritonavir môže indukovať glukuronidáciu zidovudínu, čo vedie k miernemu zníženiu hladín zidovudínu. Zmeny dávkovania nie sú potrebné.
Antiinfektíva	↓atovachón	Ritonavir užívaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností indukuje glukuronidáciu. V dôsledku toho sa očakáva zníženie plazmatických koncentrácií atovachónu. Pri súbežnom podávaní atovachónu s ritonavírom sa odporúča starostlivé sledovanie sérových hladín alebo terapeutických účinkov atovachónu.
	↑bedachilín	Nie je dostupná žiadna interakčná štúdia výlučne s ritonavírom. Vzhľadom na riziko nežiaducich udalostí súvisiacich s bedachilínom je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu. Ak prínos liečby preváži riziko, súbežné podávanie bedachilínu

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
		s ritonavírom sa má vykonať s opatnosťou. Odporúča sa častejšie EKG monitorovanie a monitorovanie pečenejých transamináz (pozri SPC bedachilínu).
	↑klaritromycín (77 %; 31 %), ↓14-OH klaritromycín metabolit (100 %; 99 %)	Vzhľadom na široké terapeutické okno klaritromycínu nie je potrebné zníženie dávky u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Klaritromycín v dávkach vyšších ako 1 g denne sa nemá používať súbežne s ritonavírom podávaným za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má zvážiť zníženie dávky klaritromycínu: u pacientov s klírensom kreatinínu 30 až 60 ml/min sa má dávka znížiť o 50 % (pozri časť 4.2 pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek).
	delamanid	Nie je k dispozícii žiadna interakčná štúdia výlučne s ritonavírom. V interakčnej štúdii na zdravých dobrovoľníkoch, kde sa podával delamanid 100 mg dvakrát denne s lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne počas 14 dní, sa expozícia metabolitu delamanidu DM-6705 zvýšila o 30 %. Vzhľadom na riziko predĺženia QTc intervalu spojeného s DM-6705, ak sa súbežné podávanie delamanidu s ritonavírom považuje za nevyhnutné, odporúča sa veľmi časté monitorovanie EKG počas celého obdobia liečby Paxlovidom (pozri časť 4.4 SPC delamanidu).
	↑erytromycín, ↑itakonazol*	Itrakonazol zvyšuje AUC nirmatrelviru o 39 % a C _{max} nirmatrelviru o 19 %. Ritonavir užívaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností inhibuje CYP3A4. V dôsledku toho sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií itakonazolu a erytromycínu. Pri súbežnom podávaní erytromycínu alebo itakonazolu s ritonavírom sa odporúča

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
		starostlivé sledovanie terapeutického účinku a nežiaducich účinkov.
	↑kyselina fusidová (podávaná systémovo)	Vzhľadom na riziko podstatného zvýšenia expozície kyseliny fusidovej, a tým výskytu nežiaducich účinkov, ktoré s tým súvisia. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, pokiaľ nie je možné získať multidisciplinárnu konzultáciu ohľadom bezpečného postupu.
	↑rifabutín (4-násobne, 2,5-násobne) ↑25- <i>O</i> -desacetyl rifabutín metabolit (38-násobne, 16- násobne)	Očakáva sa zvýšená expozícia rifabutínu v dôsledku inhibície CYP3A4 ritonavírom. Pre bezpečné usmernenie súbežného podávania týchto liekov a potreby zníženia dávky rifabutínu sa odporúča konzultácia s multidisciplinárnou skupinou
	rifampicín, rifapentín	Rifampicín a rifapentín sú silné induktory CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii nirmatrelviru/ritonaviru, potenciálnej strate virologickej odpovede a novej rezistencie. Súbežné používanie rifampicínu alebo rifapentínu a Paxlovidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
	sulfametoxazol/trimetoprim	Úprava dávky sulfametoxazolu/trimetoprimu počas súbežnej liečby ritonavírom nie je potrebná.
	↓vorikonazol (39 %; 24 %)	Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu vorikonazolu a ritonaviru za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností. Pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta neodôvodňuje použitie vorikonazolu.
Antiparazitiká	↓albendazol	Môže dôjsť k významnému poklesu plazmatických koncentrácií albendazolu a jeho aktívneho metabolitu z dôvodu indukcie ritonavírom, čo predstavuje riziko zníženej účinnosti albendazolu. Odporúča sa klinické monitorovanie terapeutickú odpovede a možná úprava dávkovania albendazolu počas liečby Paxlovidom a po ukončení liečby.

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
Antipsychotiká	↑klozapín	Vzhľadom na riziko zvýšenia expozície klozapínu, a tým výskytu nežiaducich účinkov, ktoré s tým súvisia, je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, pokiaľ nie je možné získať multidisciplinárnu konzultáciu ohľadom bezpečného postupu.
	↑haloperidol, ↑risperidón, ↑tioridazín	Ritonavir pravdepodobne inhibuje CYP2D6 a v dôsledku toho sa očakáva zvýšenie koncentrácií haloperidolu, risperidónu a tioridazínu. Odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických účinkov a nežiaducich účinkov, keď sa tieto lieky podávajú súbežne s antiretrovírusovými dávkami ritonaviru.
	↑lurazidón	V dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom sa očakáva zvýšenie koncentrácií lurazidónu. Súbežné podávanie s lurazidónom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
	↑pimozid	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií pimozidu, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).
	↑kvetiapín	V dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom sa očakáva zvýšenie koncentrácií kvetiapínu. Súbežné podávanie Paxlovidu a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť toxicitu súvisiacu s kvetiapínom (pozri časť 4.3).
Lieky určené na liečbu benígnej hyperplázie prostaty	↑silodozín	Súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu možnej posturálnej hypotenzie (pozri časť 4.3).
β2-agonista (dlhodobopôsobiaci)	↑salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4 a v dôsledku toho sa očakáva výrazné zvýšenie plazmatických koncentrácií salmeterolu vedúce k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí, ktoré sa spájajú so salmeterolom, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu s Paxlovidom.

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
Antagonisty vápnikových kanálov	↑amlodipín ↑diltiazem ↑felodipín ↑nikardipín ↑nifedipín ↑verapamil	Ritonavir užívaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností alebo ako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A4 a v dôsledku toho sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií antagonistov vápnikových kanálov. S multidisciplinárnou skupinou sa má skonzultovať najlepší spôsob zvládnutia liekových interakcií prostredníctvom zníženia dávky alebo dokonca dočasným prerušením podávania antagonistu vápnikového kanála pri súbežnom podávaní s Paxlovidom. Okrem toho sa musia pacienti pri súbežnom podávaní starostlivo monitorovať z dôvodu terapeutických a nežiaducich účinkov. Pre viac informácií si pozrite súhrn charakteristických vlastností jednotlivých antagonistov vápnikových kanálov.
	↑lerkanidipín	Vzhľadom na riziko významného zvýšenia expozície lerkanidipínu a s tým súvisiacimi nežiaducimi udalosťami sa nemá používať súbežné podávanie, pokiaľ nie je možné získať multidisciplinárnou konzultáciou usmernenie pre bezpečné súbežné podávanie.
Lieky určené na liečbu kardiovaskulárnych ochorení	↑aliskiren	Vyhňte sa súbežnému používaniu s Paxlovidom.
	↑cilostazol	Odporúča sa úprava dávky cilostazolu. Pre viac informácií si pozrite súhrn charakteristických vlastností cilostazolu.
	klopidogrel	Súbežné podávanie s klopidogrelom môže znižovať hladiny aktívneho metabolitu klopidogrelu. Vyhňte sa súbežnému používaniu s Paxlovidom.
	↑eplerenón	Súbežné podávanie s eplerenónom je kontraindikované kvôli možnosti hyperkaliémie (pozri časť 4.3).
	↑ivabradín	Súbežné podávanie s ivabradínom je kontraindikované z dôvodu

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
		možnej bradykardie alebo porúch vodivosti (pozri časť 4.3).
	↑tikagrelor	Vzhľadom na riziko podstatného zvýšenia expozície tikagreloru, a tým výskytu nežiaducich účinkov, ktoré s tým súvisia, je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, pokiaľ nie je možné získať multidisciplinárnu konzultáciu ohľadom bezpečného postupu.
Potenciátory regulátora transmembránovej vodivosti pri cystickej fibróze	↑elxakaftor/ tezakaftor/ivakaftor, ↑ivakaftor, ↑tezakaftor/ivakaftor	Znížte dávku pri súbežnom podávaní s Paxlovidom. Pre viac informácií si pozrite jednotlivé súhrny charakteristických vlastností.
	lumakaftor/ivakaftor	Súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu potenciálnej straty virologickej odpovede a možnej rezistencie (pozri časť 4.3).
Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4)	↑saxagliptín	Odporúča sa úprava dávky saxagliptínu na 2,5 mg jedenkrát denne.
Antagonisty endotelínu	↑bosentán	Súbežné podávanie bosentánu a ritonaviru vedie k zvýšeniu maximálnej koncentrácie bosentánu v rovnovážnom stave (C _{max}) a plochy pod krivkou (AUC). Vyhnite sa súbežnému používaniu s Paxlovidom. Pre viac informácií si pozrite súhrn charakteristických vlastností bosentánu.
	↑riociguát	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A a P-gp ritonavírom. Súbežné podávanie riociguátu s Paxlovidom sa neodporúča (pozri SPC riociguátu).
Deriváty ergotu	↑dihydroergotamín, ↑ergonovín, ↑ergotamín, ↑metylergometrín (metylergonovín)	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií námel'ových (ergotových) derivátov, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Lieky upravujúce motilitu gastrointestinálneho traktu	↑cisaprid	Zvýšené plazmatické koncentrácie cisapridu. Tým sa zvyšuje riziko závažných arytmií spôsobených týmto liekom, a preto je súbežné používanie s Paxlovidom kontraindikované (pozri časť 4.3).

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
Rastlinné prípravky	Ľubovník bodkovaný	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) môžu viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií a zníženiu klinických účinkov nirmatrelviru a ritonaviru, a preto je súbežné používanie s Paxlovidom kontraindikované (pozri časť 4.3).
Inhibítory HMG-CoA reductázy	↑lovastatín, simvastatín	Očakáva sa, že inhibítory HMG-CoA reductázy, ktoré sú vysoko závislé od metabolizmu CYP3A, ako je lovastatín a simvastatín, budú mať výrazne zvýšené plazmatické koncentrácie, keď sa podávajú súbežne s ritonavírom vo vysokej dávke v súlade s jeho predchádzajúcim používaním ako antiretrovirotikum alebo za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností. Keďže zvýšené koncentrácie lovastatínu a simvastatínu môžu predurčovať pacientov k myopatiám vrátane rabdomyolýzy, kombinácia týchto liekov s ritonavírom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
	↑atorvastatín, rosuvastatín (31 %, 112 %)*	Metabolizmus atorvastatínu je menej závislý od CYP3A. Zatiaľ čo eliminácia rosuvastatínu nezávisí od CYP3A, pri súbežnom podávaní s ritonavírom bolo hlásené zvýšenie expozície rosuvastatínu. Mechanizmus tejto interakcie nie je známy, ale môže byť výsledkom inhibície transportéra. Pri použití s ritonavírom užívaným za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností alebo ako antiretrovirotikum sa majú používať najnižšie možné dávky atorvastatínu alebo rosuvastatínu.
	↑fluvastatín, pravastatín	Aj keď metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nie je závislý od CYP3A, ich expozícia môže byť zvýšená z dôvodu inhibície transportéra. Počas liečby Paxlovidom zvážte dočasné prerušenie liečby pravastatínom a fluvastatínom.

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
Hormonálna antikoncepcia	↓etinylestradiol (40 %; 32 %)	Z dôvodu zníženia koncentrácií etinylestradiolu sa má zvážiť použitie bariérových alebo iných nehormonálnych metód antikoncepcie pri súbežnom používaní Paxlovidu a až do ukončenia jedného menštruačného cyklu po liečbe Paxlovidom. Ritonavir pravdepodobne mení profil maternicového krvácania a znižuje účinnosť kontraceptív obsahujúcich estradiol.
Imunosupresíva	↑voklosporín	Súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu možnej akútnej a/alebo chronickej nefrotoxicity (pozri časť 4.3).
Imunosupresíva	Inhibítory kalcineurínu: ↑cyklosporín, ↑takrolimus Inhibítory mTOR: ↑everolimus, ↑sirolimus	Ritonavir podávaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností inhibuje CYP3A4 a v dôsledku toho sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií cyklosporínu, everolimu, sirolimu alebo takrolimu. Toto súbežné podávanie sa má zvážiť len pri dôkladnom a pravidelnom monitorovaní koncentrácií imunosupresíva v krvi, s cieľom znížiť dávku imunosupresíva v súlade s najnovšími usmerneniami, a aby sa zabránilo nadmernej expozícii a následnému zvýšeniu závažných nežiaducich reakcií imunosupresíva. Je dôležité, aby sa dôkladne a pravidelné monitorovanie vykonávalo nielen počas súbežného podávania s Paxlovidom, ale aby sa s ním pokračovalo aj po liečbe s Paxlovidom. Ako je celkovo odporúčané pre manažment liekových interakcií, na zvládnutie komplexnosti tohto súbežného podávania je potrebná konzultácia multidisciplinárnej skupiny (pozri časť 4.4).
Inhibítory Janusových kináz (JAK)	↑tofacitinib	Odporúča sa úprava dávky tofacitinibu. Pre viac informácií si pozrite súhrn charakteristických vlastností tofacitinibu.

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
	↑upadacitinib	Odporúčané dávkovania pre súbežné podávanie upadacitinibu s Paxlovidom závisí od indikácie upadacitinibu. Pre viac informácií si pozrite súhrn charakteristických vlastností upadacitinibu.
Lieky upravujúce lipidy	↑lomitapid	Inhibítory CYP3A4 zvyšujú expozíciu lomitapidu, pričom silné inhibítory zvyšujú expozíciu približne 27-násobne. V dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom sa očakáva zvýšenie koncentrácií lomitapidu. Súbežné používanie Paxlovidu s lomitapidom je kontraindikované (pozri SPC lomitapidu) (pozri časť 4.3).
Lieky určené na liečbu migrény	↑eletriptán	Súbežné podávanie eletriptánu v priebehu menej ako 72 hodín po použití Paxlovidu je kontraindikované z dôvodu možných závažných nežiaducich reakcií vrátane kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych udalostí (pozri časť 4.3).
	↑rimegepant	Vyhnite sa súbežnému používaniu s Paxlovidom.
Antagonisty mineralokortikoidných receptorov	↑finerenón	Súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu potenciálne závažných nežiaducich reakcií vrátane hyperkaliémie, hypotenzie a hyponatriémie (pozri časť 4.3).
Antagonisty muskarínového receptora	↑darifenacín	Vzhľadom na riziko podstatného zvýšenia expozície darifenacínu, a tým výskytu nežiaducich účinkov, ktoré s tým súvisia, je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, pokiaľ nie je možné získať multidisciplinárnu konzultáciu ohľadom bezpečného postupu.
	↑solifenacín	Vzhľadom na riziko podstatného zvýšenia expozície solifenacínu, a tým výskytu nežiaducich účinkov, ktoré s tým súvisia, je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, pokiaľ nie je možné získať multidisciplinárnu konzultáciu ohľadom bezpečného postupu.
Neuropsychiatrické látky	↑aripiprazol, ↑brexpiprazol	Odporúča sa úprava dávky aripiprazolu a brexpiprazolu. Pre

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
		viac informácií si pozrite súhrny charakteristických vlastností aripiprazolu alebo brexpiprazolu.
	↑kariprazín	Súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu zvýšenej plazmatickej expozície kariprazínu a jeho aktívnym metabolitom (pozri časť 4.3).
Antagonisty opioidov	↑naloxegol	Súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu potenciálnych opiátových abstinenčných príznakov (pozri časť 4.3).
Inhibítory fosfodiesterázy 5 (PDE5)	↑avanafil (13-násobne, 2,4-násobne), ↑sildenafil (11-násobne, 4- násobne), ↑tadalafil (124 %; ↔), ↑vardenafil (49-násobne; 13-násobne)	Súbežné používanie avanafilu, sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu s Paxlovidom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Sedatíva/hypnotiká	↑alprazolam (2,5-násobne, ↔)	Metabolizmus alprazolamu je inhibovaný po začatí liečby ritonavírom. Opatrnosť je potrebná počas prvých niekoľkých dní, keď sa alprazolam podáva súbežne s ritonavírom vo vysokej dávke v súlade s jeho predchádzajúcim používaním ako antiretrovirotikum alebo za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností, predtým ako dôjde k indukcii metabolizmu alprazolamu.
	↑buspirón	Ritonavir podávaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností alebo ako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A, a preto sa očakáva, že zvyšuje plazmatické koncentrácie buspirónu. Keď sa buspirón podáva súbežne s ritonavírom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
	↑klorazepát, ↑diazepam, ↑estazolam, ↑flurazepam	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne povedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií klorazepátu, diazepamu, estazolamu a flurazepamu, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).
	↑perorálny midazolam (1 330 %; 268 %)* a parenterálny midazolam	Midazolam sa vo veľkej miere metabolizuje prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie s Paxlovidom môže spôsobiť

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
		rozsiahle zvýšenie koncentrácie midazolamu. Očakáva sa, že plazmatické koncentrácie midazolamu budú významne vyššie, keď sa midazolam užíva perorálne. Preto je súbežné podávanie Paxlovidu s perorálne užívaným midazolamom kontraindikované (pozri časť 4.3), zatiaľ čo pri súbežnom podávaní Paxlovidu a parenterálneho midazolamu je potrebná opatrnosť. Údaje zo súbežného používania parenterálneho midazolamu s inými inhibítormi proteázy naznačujú možné 3- až 4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu. Ak sa Paxlovid podáva súbežne s parenterálnym midazolamom, má sa tak urobiť na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zariadení, ktoré zabezpečí dôkladné klinické sledovanie a vhodnú lekársku starostlivosť v prípade respiračnej depresie a/alebo predĺženej sedácie. Je potrebné zvážiť úpravu dávky midazolamu, najmä ak sa podáva viac ako jedna dávka midazolamu.
	↑triazolam (> 20-násobne, 87 %)	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií triazolamu, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Hypnotiká	↑zolpidem (28 %; 22 %)	Zolpidem a ritonavir sa môžu podávať súbežne spoločne so starostlivým sledovaním nadmerných sedatívnych účinkov.
Liečivá na odvykanie od fajčenia	↓bupropión (22 %; 21 %)	Bupropión sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP2B6. Očakáva sa, že súbežné podávanie bupropiónu s opakovanými dávkami ritonaviru zníži hladiny bupropiónu. Predpokladá sa, že tieto účinky predstavujú indukciu metabolizmu bupropiónu. Keďže sa však preukázalo, že ritonavir inhibuje aj CYP2B6 <i>in vitro</i> , odporúčaná dávka bupropiónu sa nemá

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
		prekročiť. Na rozdiel od dlhodobého podávania ritonaviru nedošlo k žiadnej významnej interakcii s bupropiónom po krátkodobom podávaní nízkych dávok ritonaviru (200 mg dvakrát denne počas 2 dní), čo naznačuje, že zníženie koncentrácií bupropiónu mohlo nastať niekoľko dní po začatí súbežnej liečby s ritonavírom.
Steroidy	budezonid, inhalačný, injekčný alebo intranazálny flutikazón-propionát, triamcinolón	Systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (hladiny kortizolu v plazme sa znížili o 86 %) boli hlásené u pacientov, u ktorých bol súbežne podávaný ritonavir a inhalačný alebo intranazálny flutikazón-propionát; podobné účinky sa môžu vyskytnúť aj pri iných kortikosteroidoch metabolizovaných prostredníctvom CYP3A, napr. budezonid a triamcinolón. V dôsledku toho sa súbežné podávanie ritonaviru vo vysokej dávke v súlade s jeho predchádzajúcim používaním ako antiretrovirotikum alebo užívaného za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností a spomínaných glukokortikoidov neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži riziko nežiaducich systémových účinkov kortikosteroidov. Má sa zvážiť zníženie dávky glukokortikoidu s dôkladným sledovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prechod na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón). Navyše, v prípade vysadenia glukokortikoidov môže byť potrebné postupné znižovanie dávky počas dlhšieho obdobia.
	↑dexametazón	Ritonavir užívaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností alebo ako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A a v dôsledku toho sa očakáva zvýšenie plazmatických

Tabuľka 3: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
		koncentrácií dexametazónu. Pri súbežnom podávaní dexametazónu s ritonavírom sa odporúča starostlivé sledovanie terapeutických účinkov a nežiaducich účinkov.
	↑prednizolón (28 %; 9 %)	Pri súbežnom podávaní prednizolónu s ritonavírom sa odporúča starostlivé sledovanie terapeutických účinkov a nežiaducich účinkov. AUC metabolitu prednizolónu sa zvýšila po 4 a 14 dňoch súbežného používania ritonaviru o 37 % a 28 %, v uvedenom poradí.
Substitučná liečba pomocou hormónov štítnej žľazy	levotyroxín	Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady poukazujúce na potenciálnu interakciu medzi liekmi obsahujúcimi ritonavir a levotyroxínom. Hormón stimulujúci štítnu žľazu (TSH) sa má monitorovať u pacientov liečených levotyroxínom aspoň prvý mesiac po začatí a/alebo ukončení liečby s ritonavírom.
Antagonisty vazopresínového receptora	↑tolvaptán	Súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu možnej dehydratácie, hypovolémie a hyperkaliémie (pozri časť 4.3).

Skratky: ALT = alanínaminotransferáza, AUC = plocha pod krivkou.

* Výsledky štúdií liekových interakcií s Paxlovidom (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

K dispozícii sú obmedzené údaje o používaní Paxlovidu u gravidných žien, na základe ktorých by sa dalo informovať o výsledných rizikách nežiaduceho vývoja plodu spájajúceho sa s týmto liekom. Ženy vo fertilnom veku nesmú počas liečby týmto liekom otehotnieť, a ako preventívne opatrenie ani počas 7 dní po ukončení liečby.

Používanie ritonaviru môže znižovať účinnosť kombinovanej hormonálnej antikoncepcie. Pacientky používajúce kombinovanú hormonálnu antikoncepciu majú byť poučené, aby používali účinnú alternatívnu antikoncepčnú metódu alebo ďalšiu bariérovú metódu antikoncepcie počas liečby týmto liekom, a až do prvého menštruačného cyklu po ukončení liečby (pozri časť 4.5).

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití Paxlovidu u gravidných žien.

Údaje o použití nirmatrelviru u zvierat preukázali vývojovú toxicitu u králikov (nižšie telesné hmotnosti plodu), ale nie u potkanov (pozri časť 5.3).

Veľký počet žien vystavených ritonaviru počas tehotenstva nenaznačuje zvýšenú mieru vrodených vývojových chýb v porovnaní s mierami pozorovanými v systémoch sledovania vrodených vývojových chýb v populácii.

Údaje o použití ritonaviru na zvieratách však preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Paxlovid sa neodporúča počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu, pokým liečbu týmto liekom nevyžaduje klinický stav.

Dojčenie

Nirmatrelvir a ritonavir sa vylučujú do materského mlieka (pozri časť 5.2).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch nirmatrelviru a ritonaviru na dojčených novorodencov/dojčatá alebo na tvorbu mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby Paxlovidom a ako preventívne opatrenie na 48 hodín po ukončení liečby.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve Paxlovidu (nirmatrelvir a ritonavir) alebo samotného ritonaviru na fertilitu u ľudí. Nirmatrelvir aj ritonavir, skúmané samostatne, nemali žiadny vplyv na fertilitu u potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Očakáva sa, že Paxlovid nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené počas liečby Paxlovidom (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) boli dysgeúzia (4,6 %), hnačka (3,0 %), bolesť hlavy (1,2 %) a vracanie (1,2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil lieku je založený na nežiaducich reakciách hlásených v klinických skúšaníach a prostredníctvom spontánnych hlásení.

Nežiaduce reakcie v tabuľke 4 sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), neznáme (frekvenciu nie je možné stanoviť z dostupných údajov).

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie s Paxlovidom

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť
	Zriedkavé	Anafylaxia
Poruchy nervového systému	Časté	Dysgeúzia, bolesť hlavy
Poruchy ciev	Menej časté	Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka, vracanie, nauzea
	Menej časté	Bolesť brucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka*

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie s Paxlovidom

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie
	Zriedkavé	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, Pruritus*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Zriedkavé	Malátnosť

* Tieto nežiaduce reakcie sú tiež prejavmi reakcie z precitlivenosti.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek

Na základe obmedzených údajov z nezaslepeného klinického skúšania fázy 1 bol bezpečnostný profil Paxlovidu u účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek, vrátane účastníkov podstupujúcich dialýzu, konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v klinických skúšaníach.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť Paxlovidu u pediatrických pacientov sa hodnotila v nezaslepenom klinickom skúšaní fázy 2/3 s jedným ramenom (pozri časť 5.1).

V analýze klinického skúšania bolo do hodnotenia bezpečnosti zahrnutých 75 účastníkov vo veku 6 až 18 rokov s hmotnosťou najmenej 20 kg. Profil nežiaducich reakcií pozorovaný v tomto klinickom skúšaní je podobný profilu v populácii dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Liečba predávkovania Paxlovidom musí pozostávať zo všeobecných podporných opatrení zahŕňajúcich monitorovanie životných funkcií a pozorovanie klinického stavu pacienta. Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum v prípade predávkovania týmto liekom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, inhibítory proteáz, ATC kód: J05AE30

Mechanizmus účinku

Nirmatrelvir je peptidomimetický inhibítor hlavnej proteázy SARS-CoV-2 (Mpro), ktorá sa označuje aj ako 3C-podobná proteáza (3CLpro) alebo nsp5 proteáza. Inhibícia SARS-CoV-2 Mpro vedie k tomu, že tento proteín nie je schopný spracovávať polyproteínové prekursor, čím sa zabraňuje replikácii vírusu.

Ritonavir inhibuje metabolizmus nirmatrelviru sprostredkovaný CYP3A, čím zvyšuje plazmatické koncentrácie nirmatrelviru.

Protivírusová aktivita

Nirmatrelvir vykazoval protivírusovú aktivitu proti infekcii vírusom SARS-CoV-2 v diferenciovaných normálnych humánných bronchiálnych epiteliálnych bunkách (dNHBE), primárnej ľudskej pľúcnej alveolárnej epiteliálnej bunkovej línie (hodnota EC₅₀ 61,8 nM a hodnota EC₉₀ 181 nM) po 3 dňoch expozície lieku.

Protivírusová aktivita nirmatrelviru voči subvariantom omikron BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1, XBB.1.5, EG.5 a JN.1 sa hodnotila v bunkách Vero E6-TMPRSS2 v prítomnosti inhibítora P-gp. Nirmatrelvir mal medián hodnoty EC₅₀ 88 nM (rozsah: 39 – 146 nM) voči subvariantom omikron, čo odráža ≤ 1,8-násobnú zmenu hodnoty EC₅₀ v porovnaní s izolátom USA-WA1/2020.

Okrem toho sa hodnotila protivírusová aktivita nirmatrelviru voči variantom SARS-CoV-2 alfa, beta, gama, delta, lambda, mu a omikron BA.1 v bunkách Vero E6 s vyradeným („knockoutom“) P-gp. Nirmatrelvir mal medián hodnoty EC₅₀ 25 nM (rozsah: 16 – 141 nM). Variant beta bol najmenej citlivý testovaný variant s 3,7-násobnou zmenou hodnoty EC₅₀ v porovnaní s USA-WA1/2020. V prípade ostatných variantov boli hodnoty EC₅₀ zmenené ≤ 1,1-násobne v porovnaní s USA-WA1/2020.

Protivírusová rezistencia v bunkových kultúrach a biochemických testoch

Použitím rôznych metód vrátane SARS-CoV-2 rezistenčnej selekcie, testovania rekombinantných vírusov SARS-CoV-2 s M^{pro} substitúciami a biochemických testov s rekombinantnými SARS-CoV-2 M^{pro} obsahujúcimi aminokyselinové substitúcie sa identifikovali SARS-CoV-2 M^{pro} zvyšky potenciálne asociované s nirmatrelvirovou rezistenciou. V tabuľke 5 sú uvedené M^{pro} substitúcie a kombinácie M^{pro} substitúcií, ktoré boli pozorované v bunkovej kultúre SARS-CoV-2 selektovaného na nirmatrelvir. Jednotlivé M^{pro} substitúcie sú uvedené bez ohľadu na to, či sa vyskytujú samostatne alebo v kombinácii s inými M^{pro} substitúciami. Všimnite si, že M^{pro} substitúcie S301P a T304I prekrývajú polohy P6 a P3 štiepneho miesta nsp5/nsp6 nachádzajúceho sa na C-konci M^{pro}. Substitúcie na iných M^{pro} štiepných miestach neboli asociované s nirmatrelvirovou rezistenciou v bunkovej kultúre. Klinická významnosť týchto substitúcií nie je známa.

Tabuľka 5: SARS-CoV-2 M^{pro} aminokyselinové substitúcie selektované prostredníctvom nirmatrelviru v bunkovej kultúre (s EC₅₀-násobkom zmeny > 5)

S144A (2,2 – 5,3), E166V (25 – 288), P252L (5,9), T304I (1,4 – 5,5), T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+A173V (3,1 – 8,9), T21I+T304I (3,0 – 7,9), L50F+E166V (34 – 175), L50F+T304I (5,9), F140L+A173V (10,1), A173V+T304I (20,2), T21+L50F+A193P+S301P (28,8), T21I+S144A+T304I (27,8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28,5), T21I+A173V+T304I (15), L50F+F140L+L167F+T304I (54,7)
--

Väčšina identifikovaných jednotlivých M^{pro} aminokyselinových substitúcií a niektoré identifikované dvojité M^{pro} aminokyselinové substitúcie, ktoré redukovali citlivosť SARS-CoV-2 voči nirmatrelviru, viedli k posunu EC₅₀ o < 5-násobok v porovnaní so štandardným kmeňom SARS-CoV-2 (tzv. wild type). Vo všeobecnosti trojité M^{pro} aminokyselinové substitúcie a niektoré dvojité M^{pro} aminokyselinové substitúcie viedli k zmenám EC₅₀ > 5-násobok zmien spôsobených štandardným kmeňom SARS-CoV-2 (tzv. wild type). Klinická významnosť týchto substitúcií ešte musí byť podrobnejšie preskúmaná.

Rebound (opätovné objavenie sa) vírusovej nálož

Opätovné objavenie sa nazálnej vírusovej RNA po liečbe sa pozorovalo na 10. deň a/alebo na 14. deň v podskupine pacientov liečených Paxlovidom a placebo v klinickom skúšaní EPIC-HR, bez ohľadu na príznaky ochorenia COVID-19. K vírusovému reboundu došlo v klinickom skúšaní EPIC-HR u účastníkov liečených Paxlovidom, aj u neliečených (placebo) účastníkov, ale numericky vyššia incidencia bola v skupine liečenej Paxlovidom (6,3 % vs. 4,2 %). Opätovné objavenie sa vírusovej

nálože a príznakov ochorenia COVID-19 sa nespájalo s progresiou ku závažnému ochoreniu vrátane hospitalizácie, úmrtia alebo objavenia sa rezistencie.

Klinická účinnosť

Účinnosť Paxlovidu je založená na predbežnej analýze klinického skúšania EPIC-HR, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebo kontrolovaného skúšania fázy 2/3 u nehospitalizovaných symptomatických dospelých účastníkov s laboratórne potvrdenou diagnózou infekcie vírusom SARS-CoV-2. Vhodní účastníci boli vo veku 18 rokov a starší s najmenej 1 z nasledovných rizikových faktorov pre progresiu k závažnému ochoreniu: diabetes, nadváha ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$), chronické pľúcne ochorenie (vrátane astmy), chronické ochorenie obličiek, fajčenie v súčasnosti, imunosupresívne ochorenie alebo imunosupresívna liečba, kardiovaskulárne ochorenie, hypertenzia, kosáčikovité poruchy, poruchy neurologického vývoja, aktívne onkologické ochorenie, závislosť od technológií súvisiaca s medicínskym stavom alebo vek 60 a viac rokov bez ohľadu na komorbiditu. Do klinického skúšania boli zahrnutí účastníci s nástupom príznakov ochorenia COVID-19 do ≤ 5 dní. Do klinického skúšania neboli zaradení jedinci s očkovaním v anamnéze alebo so známou predchádzajúcou anamnézou ochorenia COVID-19 spôsobeného infekciou vírusom SARS-CoV-2.

Účastníci boli randomizovaní (1 : 1), aby užívali Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) alebo placebo perorálne každých 12 hodín počas 5 dní. Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel účastníkov s hospitalizáciou súvisiacou s ochorením COVID-19 alebo úmrtím z akejkoľvek príčiny počas 28 dní. Analýza sa vykonala v modifikovanom intent-to-treat (mITT) analyzovanom súbore (všetci liečení účastníci s nástupom príznakov do ≤ 3 dní, ktoré vo východiskovom stave nedostávali ani sa neočakávalo, že budú dostávať mAb na liečbu ochorenia COVID-19), mITT1 analyzovanom súbore (všetci liečení účastníci s nástupom príznakov do ≤ 5 dní, ktoré vo východiskovom stave nedostávali ani sa neočakávalo, že budú dostávať mAb na liečbu ochorenia COVID-19) a mITT2 analyzovanom súbore (všetci liečení účastníci s nástupom príznakov do ≤ 5 dní).

Celkovo bolo 2 113 účastníkov randomizovaných buď na užívanie Paxlovidu alebo na užívanie placebo. Vo východiskovom stave bol priemerný vek 45 rokov, pričom 12 % účastníkov malo 65 rokov a viac (3 % malo 75 rokov a viac); 51 % bolo mužov, 71 % bolo belochov, 4 % boli černosi alebo Afroameričania a 15 % bolo Aziatov, 41 % bolo Hispáncov alebo Latinskoameričanov, 67 % účastníkov malo nástup príznakov do ≤ 3 dní pred začatím liečby v skúšaní; 80 % malo $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ (36 % malo $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$); 11 % malo diabetes mellitus; menej ako 1 % populácie v skúšaní malo imunitnú nedostatočnosť, 49 % účastníkov bolo vo východiskovom stave sérologicky negatívnych a 49 % bolo sérologicky pozitívnych. Priemerná (SD) východisková vírusová nálož bola $4,71 \log_{10}$ kópií/ml (2,89), 27 % účastníkov malo východiskovú vírusovú nálož $> 10^7$ (kópií/ml), 6,0 % účastníkov v čase randomizácie buď dostalo, alebo sa očakávalo, že dostane liečbu terapeutickými mAb proti ochoreniu COVID-19 a bolo vylúčených z mITT analýzy a mITT1 analýzy. Primárnym variantom vírusu SARS-CoV-2 bol v oboch liečebných ramenách variant delta (99 %) väčšinou „clade“ 21J.

Východiskové demografické a chorobné charakteristiky boli vyvážené medzi skupinou s Paxlovidom a skupinou s placebo.

Stanovenie primárnej účinnosti bolo založené na plánovanej priebežnej analýze u 754 účastníkov v populácii mITT. Odhadované zníženie rizika bolo -6,5 % s neupraveným 95 % IS (-9,3 %, -3,7 %) a 95 % IS (-10,92 %, -2,09 %) upraveným o multiplicitu. 2-stranná p-hodnota bola $< 0,0001$ s hladinou obojstrannej významnosti 0,002.

Tabuľka 6 uvádza výsledky primárneho koncového ukazovateľa v mITT1 analyzovanej populácii pre kompletný dátový súbor pri ukončení finálneho klinického skúšania.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti u nehospitalizovaných dospelých s ochorením COVID-19, ktorí vo východiskovom stave do 5 dní od nástupu príznakov nedostali liečbu mAb proti COVID-19 (analyzovaný súbor mITT1^b)

	Paxlovid (N = 977)	Placebo (N = 989)
Hospitalizácia súvisiaca s ochorením COVID-19 a úmrtie z akejkoľvek príčiny počas 28 dní		
n (%)	9 (0,9 %)	64 (6,5 %)
Redukcia v porovnaní s placebom ^a (95 % IS), %	-5,64 (-7,31; -3,97)	
p-hodnota	< 0,0001	
Úmrtie z akejkoľvek príčiny počas 28 dní, %	0	12 (1,2 %)

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; COVID-19 = ochorenie spôsobené koronavírusom 2019; mAb = monoklonálna protilátka; mITT1 = modifikovaná intent-to-treat 1 (všetci účastníci boli náhodne priradení na štúdióvu intervenciu, pričom bola podaná najmenej 1 dávka štúdiovej intervencie a uskutočnila sa aspoň 1 návšteva po východiskovom stave do 28 dní. Vo východiskovom stave sa účastníci neliečili terapeutickými mAb proti ochoreniu COVID-19 ani sa u nich neočakávalo, že túto liečbu dostanú. Účastníci sa začali liečiť ≤ 5 dní od nástupu príznakov ochorenia COVID-19).

- Odhadovaný kumulovaný podiel účastníkov, ktorí boli hospitalizovaní alebo zomreli počas 28 dní, sa vypočítal pre každú liečebnú skupinu použitím Kaplan-Meierovej metódy, pri ktorej sa účastníci, ktorí neboli hospitalizovaní, a ktorí nezomreli počas 28 dní, cenzurovali v čase ukončenia skúšania.
- Analyzovaný súbor údajov bol aktualizovaný dodatočným odstránením údajov od 133 účastníkov z dôvodu problémov s GCP (Good clinical practice).

Odhadované zníženie rizika bolo -6,1 % s 95 % IS (-8,2 %, -4,1 %) u účastníkov, ktorí užili dávku do 3 dní od nástupu príznakov a -4,6 % s 95 % IS (-7,4 %, -1,8 %) v podskupine účastníkov mITT1, ktorí užili dávku > 3 dní od nástupu príznakov.

Vo finálnych mITT a mITT2 analyzovaných populáciách sa pozorovali konzistentné výsledky. Do mITT analyzovanej populácie bolo celkovo zahrnutých 1 318 účastníkov. Podiely udalostí boli 5/671 (0,75 %) v skupine s Paxlovidom a 44/647 (6,80 %) v skupine s placebom.

Tabuľka 7: Progresia ochorenia COVID-19 (hospitalizácia alebo úmrtie) do 28. dňa u symptomatických dospelých pacientov so zvýšeným rizikom progresie k závažnému ochoreniu, analyzovaný súbor mITT1

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Počet pacientov	N = 977	N = 989
Sérologicky negatívni	n = 475	n = 497
Pacienti, ktorí boli hospitalizovaní alebo zomreli ^a (%)	8 (1,7 %)	56 (11,3 %)
Odhadovaný podiel počas 28 dní [95 % IS], %	1,72 (0,86; 3,40)	11,50 (8,97; 14,68)
Odhadovaná redukcia oproti placebu (95 % IS)	-9,79 (-12,86; -6,72)	
Sérologicky pozitívni	n = 490	n = 479
Pacienti, ktorí boli hospitalizovaní alebo zomreli ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,7 %)
Odhadovaný podiel počas 28 dní [95 % IS], %	0,20 (0,03; 1,44)	1,68 (0,84; 3,33)
Odhadovaná redukcia oproti placebu (95 % IS)	-1,5 (-2,70; -0,25)	

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; COVID-19 = ochorenie spôsobené koronavírusom 2019; mITT1 = modifikovaná intent-to-treat 1 (všetci účastníci boli náhodne priradení na štúdióvu intervenciu, pričom bola podaná najmenej 1 dávka štúdiovej intervencie. Vo východiskovom stave sa účastníci neliečili monoklonálnymi protilátkami (mAb) proti ochoreniu COVID-19 ani sa u nich neočakávalo, že túto liečbu dostanú. Účastníci sa začali liečiť ≤ 5 dní od nástupu príznakov ochorenia COVID-19). Séropozitivita sa definovala ako pozitívny výsledok v sérologickom imunoteste špecifickom pre hostiteľské protilátky buď voči S vírusovému proteínu, alebo proti N vírusovému proteínu.

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
--	------------------------	---------

Uvádza sa rozdiel podielov v týchto 2 liečebných skupinách a ich 95 % interval spoľahlivosti na základe normálnej aproximácie dát.

a. Hospitalizácia súvisiaca s ochorením COVID-19 alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny.

Výsledky účinnosti pre mITT1 boli konzistentné vo všetkých podskupinách účastníkov vrátane veku (≥ 65 rokov) a BMI (BMI > 25 a BMI > 30) a diabetu.

Post-hoc analýza podskupín u ťažko imunokompromitovaných účastníkov

Bola vykonaná *post-hoc* analýza podskupín u ťažko imunokompromitovaných účastníkov (napr. s aktívnymi hematologickými malignitami, po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek, po CAR T-bunkovej liečbe alebo po liečbach vedúcich k deplícii B-buniek), ktorá vychádzala z klinického skúšania EPIC-IC (C4671034) u imunokompromitovaných účastníkov. U ťažko imunokompromitovaných účastníkov bol medián času do dosiahnutia SARS-CoV-2 RNA $<$ LLOQ (*Lower Limit of Quantification*) vo výtere z nosohltanu numericky dlhší v skupine s 5-dňovou liečbou (28 dní) v porovnaní s mediánom času v skupine s 10-dňovou liečbou (13 dní) a 15-dňovou liečbou (15 dní). Podiel účastníkov s pozitívnym výsledkom rýchleho antigénového testu na SARS-CoV-2, aj s akýmkoľvek cieľovým príznakom ochorenia COVID-19 nahláseným účastníkom od 15. do 44. dňa, bol 33,3 % (6 z 18 účastníkov), 6,3 % (1 zo 16 účastníkov) a 0 % (0 zo 16 účastníkov) v skupinách s 5-dňovou, 10-dňovou a 15-dňovou liečbou nirmatrelvirom/ritonavírom, v uvedenom poradí. Incidencia opätovného objavenia vírusovej RNA pozorovaná u ťažko imunokompromitovaných účastníkov bola 25 % (5 z 20 účastníkov), 0 % (0 zo 17 účastníkov) a 5 % (1 z 20 účastníkov) v skupinách s 5-dňovou, 10-dňovou a 15-dňovou liečbou Paxlovidom, v uvedenom poradí.

Pediatrická populácia

Paxlovid sa hodnotil v nezaslepenom klinickom skúšaní fázy 2/3 s jedným ramenom (EPIC-PEDS, C4671026), v ktorom sa skúmala bezpečnosť, tolerovateľnosť, farmakokinetika a účinnosť u nehospitalizovaných symptomatických pediatrických účastníkov s potvrdeným ochorením COVID-19, u ktorých bolo riziko progresie do závažného ochorenia. K dispozícii sú údaje od 75 účastníkov vo veku 6 až 18 rokov s hmotnosťou najmenej 20 kg, ktorí dostávali Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg alebo 300 mg/100 mg) perorálne každých 12 hodín počas 5 dní. Najčastejšie hlásenými rizikovými faktormi pri progresii do závažného ochorenia vo východiskovom stave boli obezita (49 %) a chronické ochorenie pľúc (40 %).

Účinnosť u pediatrických pacientov je založená na porovnaní expozície s dospelými pacientami s ochorením COVID-19.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky klinických skúšaní s Paxlovidom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu ochorenia COVID-19 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika nirmatrelviru/ritonaviru sa skúmala u zdravých účastníkov a u účastníkov s miernym až stredne závažným ochorením COVID-19.

Ritonavir sa s nirmatrelvirom podáva ako farmakokinetický zosilňovač za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností vedúcich k vyšším systémovým koncentráciám a dlhšiemu polčasu nirmatrelviru.

Po opakovanom podaní dávky nirmatrelviru/ritonaviru 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg a 500 mg/100 mg dvakrát denne sa zvýšenie systémovej expozície v ustálenom stave javí nižšie ako úmerné dávke. Viacnásobným dávkovaním počas 10 dní sa dosiahol ustálený stav na 2. deň s približne 2-násobnou akumuláciou. Systémové expozície na 5. deň boli podobné ako systémové expozície na 10. deň pri všetkých dávkach.

Absorpcia

Po perorálnom užití nirmatrelviru/ritonaviru 300 mg/100 mg bol po jednej dávke v ustálenom stave geometrický priemer $C_{\max}$ pre nirmatrelvir 2,21 $\mu\text{g/ml}$ a AUC_{inf} (plocha pod krivkou) 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{hod./ml}$. Medián času do $C_{\max}$ ($T_{\max}$) bol 3,00 hod. Aritmetický priemerný polčas terminálnej eliminácie bol 6,1 hodiny.

Po perorálnom užití nirmatrelviru/ritonaviru 300 mg/100 mg bol po jednej dávke geometrický priemer $C_{\max}$ pre ritonavir 0,36 $\mu\text{g/ml}$ a AUC_{inf} 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{hod./ml}$. Medián času do $C_{\max}$ ($T_{\max}$) bol 3,98 hod. Aritmetický priemerný polčas terminálnej eliminácie bol 6,1 hodiny.

Vplyv jedla na perorálnu absorpciu

Podávanie s jedlom s vysokým obsahom tuku zvýšilo expozíciu nirmatrelviru (približne 61 % zvýšenie priemernej $C_{\max}$ a 20 % zvýšenie priemernej AUC_{last}) oproti podmienkam nalačno po podávaní 300 mg tabliet nirmatrelviru ($2 \times 150 \text{ mg}$)/100 mg tabliet ritonaviru.

Distribúcia

V ľudskej plazme je na proteín naviazaných približne 69 % nirmatrelviru.

V ľudskej plazme je na proteín naviazaných približne 98 až 99 % ritonaviru.

Biotransformácia

Štúdie *in vitro* vyhodnocujúce nirmatrelvir bez súbežne podávaného ritonaviru naznačujú, že nirmatrelvir sa primárne metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP) 3A4. Podávanie nirmatrelviru s ritonavírom však inhibuje metabolizmus nirmatrelviru. V plazme bol nezmenený nirmatrelvir jedinou pozorovanou entitou súvisiacou s liekom. V stolici a moči sa pozorovali zanedbateľné množstvá oxidatívnych metabolitov.

Štúdie *in vitro* využívajúce ľudské pečenné mikrozómy preukázali, že CYP3A je hlavnou izoformou podieľajúcou sa na metabolizme ritonaviru, hoci aj CYP2D6 sa podieľa na vytváraní oxidačného metabolitu M-2.

Eliminácia

Primárna cesta eliminácie nirmatrelviru, keď sa užíval s ritonavírom, bolo vylučovanie intaktného lieku obličkami. Z moču sa izolovalo približne 49,6 % podanej dávky nirmatrelviru 300 mg a zo stolice približne 35,3 %. Nirmatrelvir bol prevažujúcou s liekom súvisiacou entitou s malými množstvami metabolitov pochádzajúcimi z hydrolyzačných reakcií v exkrétoch. V plazme bol nezmenený nirmatrelvir jedinou kvantifikovateľnou entitou súvisiacou s liekom.

Štúdie u ľudí s rádioaktívne značeným ritonavírom preukázali, že ritonavir sa primárne eliminuje prostredníctvom hepatobiliárneho systému. Približne 86 % rádioaktívne značeného ritonaviru sa izolovalo zo stolice, pričom sa predpokladá, že časť predstavoval neabsorbovaný ritonavir.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Farmakokinetika nirmatrelviru po podávaní nirmatrelviru/ritonaviru 150 mg/100 mg alebo 300 mg/100 mg dvakrát denne sa hodnotila u 68 pediatrických účastníkov vo veku 6 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 20 kg (pozri časť 5.1).

Populačné farmakokinetické analýzy a modelová simulácia preukázali, že farmakokinetika nirmatrelviru/ritonaviru u pediatrických účastníkov vo veku 6 rokov a starších s hmotnosťou najmenej

20 kg bola podobná ako u dospelých účastníkov po zohľadnení rozdielov v hmotnosti (tabuľka 8), s hodnotami C_{max} , AUC_{tau} a C_{min} 1,2; 1,4 a 1,7-násobne vyššími, v uvedenom poradí. Odporúčané pediatrické dávkovacie režimy u účastníkov vo veku 6 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 20 kg neviedli k žiadnym klinicky relevantným rozdielom v systémovej expozícii v porovnaní s hodnotami u dospelých, ktorí dostávali nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg dvakrát denne počas 5 dní (pozri časť 4.2).

Tabuľka 8: Farmakokinetické parametre nirmatrelviru na 5. deň odhadnuté použitím populačného farmakokinetického modelovania po podávaní odporúčaných pediatrických dávkovacích režimov nirmatrelviru/ritonaviru^b

Populácia pacientov	Pediatrická dávka	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) ^a	AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{hod.}/\text{ml}$) ^{a,c}	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$) ^a
Pediatrickí účastníci vo veku ≥ 6 rokov s hmotnosťou ≥ 40 kg	300 mg nirmatrelviru/100 mg ritonaviru dvakrát denne počas 5 dní	4,31 (2,88; 6,40)	36,3 (22,5; 58,3)	1,62 (0,71; 3,48)
Pediatrickí účastníci vo veku ≥ 6 rokov s hmotnosťou ≥ 20 až < 40 kg	150 mg nirmatrelviru/100 mg ritonaviru dvakrát denne počas 5 dní	4,11 (2,76; 6,15)	34,1 (21,0; 55,3)	1,47 (0,61; 3,19)

Skratky: C_{max} = predpokladaná maximálna koncentrácia; C_{min} = predpokladaná minimálna koncentrácia (C_{trough}).

- Údaje sa uvádzajú ako geometrický priemer (10. a 90. percentil).
- Prezentované údaje sa získali použitím modelu populačnej farmakokinetickej analýzy (model s dospelými vo fáze 1 + pediatrický model) so simuláciou 10 000 virtuálnych subjektov pre každú skupinu.
- AUC_{tau} = predpokladaná plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie a času od času 0 do 12 hodín pre dávkovanie dvakrát denne.

Nie sú k dispozícii dostatočné informácie na hodnotenie expozície Paxlovidu u pediatrických pacientov s hmotnosťou nižšou ako 20 kg.

Vek a pohlavie

Farmakokinetika nirmatrelviru/ritonaviru na základe veku a pohlavia sa nehodnotila.

Rasové alebo etnické skupiny

Systémová expozícia u japonských účastníkov bola numericky nižšia, ale nebola klinicky významne odlišná od expozícií u účastníkov zo západu.

Porucha funkcie obličiek

V porovnaní so zdravými jednotlivcami v kontrolných skupinách bez poruchy funkcie obličiek boli hodnoty C_{max} a AUC v prípade nirmatrelviru u dospelých pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek vyššie o 30 %, respektíve o 24 %, u dospelých pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek boli vyššie o 38 %, respektíve o 87 % a u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek boli vyššie o 48 %, respektíve o 204 %.

Závažná porucha funkcie obličiek vrátane poruchy vyžadujúcej dialýzu

Farmakokinetika nirmatrelviru u dospelých účastníkov s miernym až stredne závažným ochorením COVID-19 a závažnou poruchou funkcie obličiek ($eGFR < 30$ ml/min), ktorí buď potrebovali dialýzu ($n = 12$), alebo nepotrebovali dialýzu ($n = 2$), sa hodnotila po jednom podaní 300 mg/100 mg nirmatrelviru/ritonaviru 1. deň, po ktorom nasledovalo podanie 150 mg/100 mg nirmatrelviru/ritonaviru jedenkrát denne 2. deň až 5. deň, celkovo 5 dávok.

Počas 4-hodinovej dialýzy sa dialýzou eliminovalo približne 6,9 % dávky nirmatrelviru. Dialyzačný klírens bol 1,83 l/h.

Simulácie založené na populačnom farmakokinetickom modeli preukázali, že jedno podanie 300 mg/100 mg nirmatrelviru/ritonaviru 1. deň, po ktorom nasledovalo podanie 150 mg/100 mg

nirmatrelviru/ritonaviru jedenkrát denne 2. deň až 5 deň u dospelých účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek, viedlo 1. deň k expozíciám v rovnovážnom stave (AUC_{0-24} a C_{max}), ktoré boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých účastníkov s normálnou funkciou obličiek, ktorí dostávali 300 mg/100 mg nirmatrelviru/ritonaviru dvakrát denne počas 5 dní.

Na základe výsledkov simulácie založenej na modeli populačnej farmakokinetickej analýzy by redukcia dávky u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 40 kg s poruchou funkcie obličiek mala zodpovedať odporúčeniu pre dospelých s rovnakým stupňom poruchy funkcie obličiek.

Dávka u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek s hmotnosťou nižšou ako 40 kg nebola stanovená.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika nirmatrelviru u účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa signifikantne nelíšila od farmakokinetiky zdravých účastníkov bez poruchy funkcie pečene. Upravený geometrický priemer pomeru (90 % IS) AUC_{inf} a C_{max} nirmatrelviru porovnávajúci stredne závažnú poruchu funkcie pečene (test) s normálnou funkciou pečene (referencia) bol 98,78 % (70,65 %; 138,12 %), respektíve 101,96 % (74,20 %; 140,11 %).

Nirmatrelvir/ritonavir sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Dojčiace matky

Po 3 dávkach nirmatrelviru/ritonaviru 300 mg/100 mg podávaných dvakrát denne 8 zdravým dojčiacim ženám, pri stravovaní s vysokým obsahom tuku a kalórií, sa nirmatrelvir aj ritonavir vylučovali do materského mlieka. Odhadovaný pomer nirmatrelviru v mlieku k plazme pre C_{max} a AUC bol 0,27 a 0,26 v uvedenom poradí a pre ritonavir 0,06 a 0,07 v uvedenom poradí.

Interakčné štúdie vykonané s nirmatrelvirom/ritonavikom

CYP3A4 mal hlavný podiel na oxidatívnom metabolizme nirmatrelviru, keď sa nirmatrelvir testoval samostatne v humánných pečevných mikrozómoch. Ritonavir je inhibítorom CYP3A a zvyšuje plazmatické koncentrácie nirmatrelviru a iných liekov, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP3A. Napriek súbežnému užívaniu s ritonavikom ako farmakokinetickým zosilňovačom môžu silné inhibítory a induktory potenciálne meniť farmakokinetiku nirmatrelviru.

Nirmatrelvir v klinicky relevantných koncentráciách reverzibilne neinhibuje CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ani CYP1A2 *in vitro*. Výsledky *in vitro* štúdie dokázali, že nirmatrelvir môže indukovať CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9. Klinický význam nie je známy.

Na základe *in vitro* údajov má nirmatrelvir nízky potenciál inhibovať BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 a OCT2. Nirmatrelvir má potenciál inhibovať MDR1 a OATP1B1 pri klinicky relevantných koncentráciách.

Účinok farmakokinetiky nirmatrelviru/ritonaviru sa hodnotil s itraconazolom (inhibítor CYP3A) a karbamazepínom (induktor CYP3A). Pomery testovacích/referenčných upravených geometrických priemerov pre AUC_{inf} a C_{max} nirmatrelviru boli 44,50 %, respektíve 56,82 %, po súbežnom užívaní nirmatrelviru/ritonaviru 300 mg/100 mg s viacerými perorálnymi dávkami karbamazepínu. Pomery testovacích/referenčných upravených geometrických priemerov pre AUC_{inf} a C_{max} nirmatrelviru boli 138,82 %, respektíve 118,57 %, keď sa nirmatrelvir/ritonavir užíval súbežne s viacerými dávkami itraconazolu, v porovnaní so samostatným podávaním nirmatrelviru/ritonaviru.

Účinok nirmatrelviru/ritonaviru na iné lieky sa hodnotil s midazolamom (substrát CYP3A), dabigatránom (substrát P-gp) a rosuvastatínom (substrát OATP1B1). Pomery testovacích/referenčných upravených geometrických priemerov pre AUC_{inf} a C_{max} midazolamu boli 1 430,02 %, respektíve 368,33 %, keď sa midazolam užíval súbežne s viacerými dávkami nirmatrelviru/ritonaviru, v porovnaní so samostatným podávaním midazolamu. Pomery testovacích/referenčných upravených geometrických priemerov pre AUC_{inf} a C_{max} dabigatránu boli 194,47 %, respektíve 233,06 %, keď sa

dabigatrán podával s viacerými dávkami nirmatrelviru/ritonaviru, v porovnaní so samostatným podávaním dabigatránu. Pomery testovacích/referenčných upravených geometrických priemerov pre AUC_{inf} a C_{max} rosuvastatínu boli 131,18 %, respektíve 212,44 %, keď sa rosuvastatín podával s opakovanými dávkami nirmatrelviru/ritonaviru, v porovnaní so samostatným podávaním rosuvastatínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nevykonal sa žiadne predklinické štúdie bezpečnosti s nirmatrelvirom v kombinácii s ritonavírom.

Nirmatrelvir

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní a štúdie genotoxicity neodhalili žiadne riziko spôsobené nirmatrelvirom. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky v štúdiách fertility, embryofetálneho vývinu alebo prenatalného a postnatalného vývinu na potkanoch. Štúdia na gravidných králikoch preukázala nežiaduci pokles fetálnej telesnej hmotnosti pri absencii signifikantnej maternálnej toxicity. Systémová expozícia (AUC_{24}) u králikov pri maximálnej dávke bez nežiaduceho účinku na fetálnu telesnú hmotnosť sa odhadla ako približne 3-násobne vyššia ako expozícia u ľudí pri terapeutickú dávke Paxlovidu.

S nirmatrelvirom sa nevynikli žiadne štúdie karcinogenity.

Ritonavir

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní ritonaviru u zvierat identifikovali ako hlavné cieľové orgány pečeň, sietnicu, štítnu žľazu a obličky. Zmeny v pečeni zahŕňali hepatocelulárne, žľčové a fagocytárne elementy a boli sprevádzané zvýšením hladiny pečeňových enzýmov. Vo všetkých štúdiách na hľodavcoch vykonaných s ritonavírom sa zaznamenala hyperplázia pigmentového epitelu sietnice a degenerácia sietnice, tento nález sa však nepozoroval u psov. Ultraštruktúrne vyšetrenie naznačuje, že uvedené zmeny sietnice môžu byť sekundárnym dôsledkom fosfolipidózy. V klinických skúškach u ľudí sa však nedokázali zmeny oka vyvolať liečivom. Všetky zmeny na štítnej žľaze boli po vysadení ritonaviru reverzibilné. Klinické výskumy u ľudí nepreukázali žiadne klinicky významné zmeny funkčných testov štítnej žľazy.

U potkanov sa zaznamenali zmeny na obličkách, ktoré zahrňovali degeneráciu obličkových tubulov, chronický zápal a proteinúriu, čo sa však zdá byť druhovo špecifické spontánne ochorenie. V klinických skúškach sa klinicky významné abnormality obličiek nezaznamenali.

Štúdie genotoxicity neodhalili žiadne riziko spôsobené ritonavírom. Dlhodobé štúdie karcinogenity ritonaviru na myšiach a potkanoch odhalili tumorogénny potenciál špecifický pre tieto druhy, ale tento potenciál sa nepovažuje za relevantný pre ľudí. Ritonavir nemal u potkanov žiadne účinky na fertilitu. Vývojová toxicita pozorovaná u potkanov (embryoletalita, znížená telesná hmotnosť plodu a oneskorenie osifikácie a viscerálne zmeny vrátane oneskoreného zostupu semenníkov) sa vyskytla najmä pri dávke toxickej pre matku. Vývojová toxicita u králikov (embryoletalita, znížená veľkosť vrhu a znížená hmotnosť plodu) sa vyskytla pri dávke toxickej pre matku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Nirmatrelvir filmom obalené tablety

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza

Monohydrát laktózy

Sodná soľ kroskarmelózy
Koloidný oxid kremičitý
Stearyl-fumarát sodný

Filmový obal

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol/polyetylén glykol (E1521)
Červený oxid železitý (E172)

Ritonavir filmom obalené tablety

Jadro tablety

Kopovidón
Sorbitan-laurát
Koloidný oxid kremičitý, bezvodý (E551)
Hydrogenfosforečnan vápenatý
Stearyl-fumarát sodný

Filmový obal

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol/polyetylén glykol (E1521)
Hydroxypropylcelulóza (E463)
Mastenec (E553b)
Koloidný oxid kremičitý, bezvodý (E551)
Polysorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z OPA/Al/PVC fólie.

Veľkosť balenia s 5 blisterami, z ktorých každý obsahuje 4 tablety nirmatrelviru a 2 tablety ritonaviru na rannú a večernú dávku (celkovo 30 tabliet).

Veľkosť balenia s jedným blisterom, ktorý obsahuje 6 tabliet nirmatrelviru a 5 tabliet ritonaviru pre dávkovanie jedenkrát denne (celkovo 11 tabliet).

Veľkosť balenia s 5 blisterami, z ktorých každý obsahuje 2 tablety nirmatrelviru a 2 tablety ritonaviru na rannú a večernú dávku (celkovo 20 tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1625/001
EU/1/22/1625/002
EU/1/22/1625/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. januára 2022
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. novembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemecko

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Írsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg filmom obalené tablety
nirmatrelvir + ritonavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá ružová filmom obalená tableta obsahuje 150 mg nirmatrelviru.
Každá biela filmom obalená tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet (20 tabliet nirmatrelviru + 10 tabliet ritonaviru)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Naskenujte QR kód pre informácie o lieku v národnom jazyku.

URL: www.covid19oralrx.com/en

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1625/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

paxlovid

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

PAXLOVID
nirmatrelvir 150 mg tableta
ritonavir 100 mg tableta

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg filmom obalené tablety
nirmatrelvir + ritonavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá ružová filmom obalená tableta obsahuje 150 mg nirmatrelviru.
Každá biela filmom obalená tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

11 filmom obalených tabliet (6 tabliet nirmatrelviru + 5 tabliet ritonaviru)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Naskenujte QR kód pre informácie o lieku v národnom jazyku.

URL: www.covid19oralrx.com/en

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1625/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

paxlovid

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

PAXLOVID
nirmatrelvir 150 mg tableta
ritonavir 100 mg tableta

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

1. deň
Vaša dávka pre prvý deň. Užite tieto 3 tablety spolu.

2. až 5. deň
Užite tieto 2 tablety spolu.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg filmom obalené tablety
nirmatrelvir + ritonavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá ružová filmom obalená tableta obsahuje 150 mg nirmatrelviru.
Každá biela filmom obalená tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

20 filmom obalených tabliet (10 tabliet nirmatrelviru + 10 tabliet ritonaviru)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

Naskenujte QR kód a získajte informácie o lieku v národnom jazyku.

URL: <https://www.covid19oralrx.com/en>

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1625/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

paxlovid

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

PAXLOVID
nirmatrelvir 150 mg tableta
ritonavir 100 mg tableta

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmom obalené tablety nirmatrelvir + ritonavir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Paxlovid a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Paxlovid
3. Ako užívať Paxlovid
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Paxlovid
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Paxlovid a na čo sa používa

Paxlovid obsahuje dve liečivá, nirmatrelvir a ritonavir, v dvoch rôznych tabletách. Paxlovid je protivírusový liek (antivirotikum), ktorý sa používa na liečbu dospelých, detí a dospievajúcich vo veku 6 rokov až 18 rokov s hmotnosťou najmenej 20 kg s ochorením COVID-19, ktorých stav si nevyžaduje podpornú liečbu kyslíkom, a u ktorých je prítomné zvýšené riziko zhoršenia ochorenia do závažného stavu.

Ochorenie COVID-19 spôsobuje vírus nazývaný koronavírus. Tento liek zastavuje množenie vírusu v bunkách, a tým zastavuje množenie vírusu v tele. To môže pomôcť vášmu telu prekonať vírusovú infekciu a môže zabrániť tomu, aby sa u vás vyvinulo závažné ochorenie.

Ak sa do 5 dní nebudete cítiť lepšie alebo sa budete cítiť horšie, musíte sa obrátiť na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Paxlovid

Neužívajte Paxlovid

- ak ste alergický na nirmatrelvir, ritonavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov. Užívanie Paxlovidu s týmito liekmi môže spôsobiť závažné alebo život ohrozujúce vedľajšie účinky, alebo môže ovplyvniť to, ako Paxlovid účinkuje:
 - alfuzosín (používaný na liečbu príznakov zväčšenej prostaty)
 - ranolazín (používaný na liečbu chronickej bolesti na hrudníku [angina pectoris])
 - dronedarón, propafenón, chinidín (používané na liečbu ochorení srdca a na úpravu nepravidelného srdcového rytmu)
 - rifampicín, rifapentín (používané na liečbu bakteriálnych infekcií)

- apalutamid, enzalutamid, neratinib, venetoklax (používané na liečbu rakoviny)
- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, primidón (používané na prevenciu a kontrolu záchvatov)
- kolchicín (používaný na liečbu dny)
- terfenadín (používaný na liečbu alergií)
- kariprazín a lurazidón (používané na liečbu schizofrénie)
- pimozid, kvetiapín (používané na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy, závažnej depresie a nezvyčajných myšlienok alebo pocitov)
- silodozín (používaný na liečbu zväčšenej prostaty)
- eplerenón a ivabradín (používané na liečbu problémov so srdcom a/alebo cievami)
- dihydroergotamín a ergotamín (používané na liečbu bolesti hlavy z migrény)
- ergonovín a metylergometrín (metylergonovín) (používané na zastavenie nadmerného krvácania, ktoré sa môže vyskytnúť po pôrode alebo potrate)
- cisaprid (používaný na zmiernenie niektorých žalúdočných problémov),
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie a úzkosti)
- voklosporín (používaný na liečbu porúch imunity)
- lovastatín, simvastatín, lomitapid (používané na zníženie cholesterolu v krvi)
- eletriptán (používaný na liečbu bolesti hlavy z migrény)
- lumakafor/ivakafor (používané pri cystickej fibróze)
- finerenón (používaný na liečbu chronického ochorenia obličiek, ktoré sa spája s cukrovkou 2. typu)
- naloxegol (používaný na liečbu zápchy vyvolanej opiátmi)
- avanafil, vardenafil (používané na liečbu erektilnej dysfunkcie [známej aj ako impotencia])
- sildenafil, tadalafil (používané na liečbu erektilnej dysfunkcie [známej aj ako impotencia] alebo na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie [vysokého tlaku krvi v pľúcnych tepnách])
- klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam užívané perorálne (ústami) (používané na zmiernenie úzkosti a/alebo problémov so spánkom)
- tolvaptán používaný na liečbu hyponatriémie (nízkych hladín sodíka v krvi)

Upozornenia a opatrenia

Alergické reakcie

U ľudí užívajúcich tento liek môže dôjsť k alergickým reakciám vrátane závažných alergických reakcií (známych ako „anafylaxia“) a závažným kožným reakciám (známych ako „toxická epidermálna nekrolýza“ a „Stevensov-Johnsonov syndróm“) už po 1. dávke. Prestaňte užívať tento liek a ihneď zavolajte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov alergickej reakcie:

- problémy s prehĺtaním alebo dýchaním
- opuch jazyka, úst a tváre
- zvieranie v hrdle
- chrapot
- svrbenie
- kožná vyrážka
- červená a bolestivá koža
- pľuzgiere a olupovanie kože
- pľuzgiere alebo rany v ústach alebo na perách

Ochorenie pečene

Ak máte alebo ste mali ochorenie pečene, povedzte to svojmu lekárovi. U pacientov užívajúcich ritonavir sa vyskytli nezvyčajné hladiny pečeňových enzýmov, hepatitída (zápal pečene) a žltacka.

Ochorenie obličiek

Ak máte alebo ste mali ochorenie obličiek, povedzte to svojmu lekárovi.

Vysoký krvný tlak

Ak máte vysoký krvný tlak, povedzte to svojmu lekárovi. Pred užívaním tohto lieku a počas užívania tohto lieku vám váš lekár možno bude musieť kontrolovať krvný tlak. U ľudí užívajúcich tento liek, najmä u starších ľudí, sa hlásili prípady vysokého krvného tlaku.

Riziko vzniku HIV-1 (infekcia vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti) rezistencie

Ak máte neliečenú alebo nekontrolovanú infekciu HIV, Paxlovid môže viesť k tomu, že niektoré lieky proti HIV nebudú v budúcnosti tak dobre účinkovať.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 6 rokov ani deťom a dospievajúcim vo veku 6 rokov až 18 rokov s hmotnosťou nižšou ako 20 kg, pretože tento liek sa neskúmal v tejto skupine.

Iné lieky a Paxlovid

Niektoré iné lieky sa nesmú užívať spolu s Paxlovidom. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi (lekárom) alebo lekárnikovi:

- lieky používané na liečbu rakoviny ako napr. afatinib, abemaciclib, ceritinib, dasatinib, enkorafenib, fostamatinib, ibrutinib, ivosidenib, nilotinib, vinblastín a vinkristín
- lieky používané na riedenie krvi (antikoagulanciá) ako napr. warfarín, rivaroxabán, dabigatrán a apixabán
- lieky používané na liečbu kŕčov ako napr. divalproex, lamotrigín a klonazepam
- lieky používané na odvykanie od fajčenia ako napr. bupropión
- lieky používané na liečbu alergií ako napr. fexofenadín a loratadín
- lieky používané na liečbu hubových infekcií (antimykotiká) ako napr. itrakonazol a vorikonazol
- lieky používané na liečbu parazitických infekcií ako napr. albendazol
- lieky používané na liečbu Cushingovho syndrómu - keď telo produkuje nadbytok kortizolu – ako napr. tablety s obsahom ketokonazolu
- lieky používané na liečbu infekcie HIV ako napr. efavirenz, maravirok, raltegravir, zidovudín a biktegravir/emtricitabín/tenofovir
- lieky používané na liečbu infekcií (napr. antibiotiká a antimykobakteriálne lieky) ako napr. atovachón, klaritromycín, erytromycín, kyselina fusidová (užívaná perorálne alebo podávaná intravenóznou cestou), bedachilín, rifabutin, delamanid a sulfametoxazol/trimetoprim
- lieky používané na liečbu schizofrénie a nezvyčajných myšlienok alebo pocitov, ako napríklad klozapín
- lieky používané na liečbu duševných porúch alebo porúch nálady ako napr. haloperidol, risperidón a tioridazín
- lieky používané na liečbu vysokého tlaku krvi v krvných cievach, ktoré zásobujú pľúca, ako napr. bosentán a riociguát
- lieky používané na liečbu vysokého tlaku krvi (hypertenzie) ako napr. amlodipín, diltiazem, felodipín, lerkandipín, nikardipín, nifedipín a verapamil
- lieky používané na liečbu problémov so srdcom a/alebo krvnými cievami, ako napríklad aliskirén, tikagrelor, cilostazol a klopidoogrel
- lieky používané na liečbu ochorení srdca a na úpravu nepravidelného srdcového rytmu ako napr. digoxín, amiodarón, flekainid a disopyramid
- lieky na liečbu cystickej fibrózy, ako napríklad ivakaftor, elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor a tezakaftor/ivakaftor
- lieky používané na liečbu cukrovky, ako napríklad saxagliptín
- lieky používané na liečbu infekcie vírusom hepatitídy C ako napr. glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- lieky používané na zníženie cholesterolu v krvi ako napr. atorvastatín, fluvastatín, pravastatín a rosuvastatín
- lieky používané na liečbu migrenózných bolestí hlavy, ako napríklad rimegepant
- lieky používané na liečbu neschopnosti udržať moč, ako napríklad darifenacín a solifenacín
- lieky používané na liečbu problémov súvisiacich s duševným zdravím, ako napríklad aripiprazol a brexpiprazol

- lieky používané na potlačenie vášho imunitného systému ako napr. cyklosporín, everolimus, sirolimus a takrolimus
- lieky používané na liečbu autoimunitných ochorení vrátane reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy alebo ulceróznej kolitídy, ako napríklad tofacitinib a upadacitinib
- lieky používané na liečbu silnej bolesti ako napr. morfín, fentanyl, oxykodón, metadón, buprenorfín, iné lieky podobné morfinu, petidín a piroxikam
- lieky používané ako sedatíva (upokojujúce lieky), hypnotiká (lieky navodzujúce spánok) a lieky na spanie ako napr. alprazolam, buspiron a zolpidem
- lieky používané na liečbu poruchy pozornosti alebo poruchy spánku nazývanej narkolepsia, ako napríklad amfetamíny
- steroidy vrátane kortikosteroidov používaných na liečbu zápalu ako napr. budezonid, dexametazón, flutikazón, prednizolón a triamcinolón
- lieky používané na liečbu astmy a iných problémov s pľúcami, ako napríklad chronická obštrukčná choroba pľúc [CHOP], ako napr. salmeterol a teofylín
- lieky používané na liečbu depresie ako napr. amitriptylín, fluoxetín, imipramín, nortriptylín, paroxetín a sertralín
- lieky používané ako substitučná liečba štítnej žľazy ako napr. levotyroxín
- lieky používané na liečbu zväčšenej prostaty, ako napríklad tamsulózín
- ktorékoľvek z nasledujúcich iných špecifických liekov:
 - perorálna (užívaná ústami) antikoncepcia alebo antikoncepcia vo forme náplastí s obsahom etinylestradiolu používaná na zabránenie otehotneniu,
 - injekčne podávaný midazolam (používaný na utlmenie [bdelý, ale veľmi uvoľnený stav pokoja alebo ospalosti počas lekárskeho vyšetrenia alebo zákroku] alebo znecitlivenie).

Veľa liekov interaguje (navzájom pôsobí) s Paxlovidom. **Veďte si zoznam vašich liekov, aby ste ho mohli ukázať vášmu lekárovi (lekárom) a lekárnikovi.** Nezačnite užívať nový liek bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojím lekárom (lekármi). Váš lekár (lekári) vám môže (môžu) povedať, či je bezpečné užívať Paxlovid s inými liekmi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nie je k dispozícii dostatok informácií o bezpečnom užívaní Paxlovidu počas tehotenstva. Ak ste tehotná, neodporúča sa užívať tento liek, pokiaľ si váš klinický stav nevyžaduje túto liečbu. Ako preventívne opatrenie sa odporúča, aby ste sa zdržali sexuálnej aktivity, alebo aby ste používali antikoncepciu počas užívania tohto lieku a ešte počas 7 dní po ukončení liečby týmto liekom. Ak užívate hormonálnu antikoncepciu, keďže tento liek môže znížiť účinok tohto lieku, odporúča sa, aby ste používali kondóm alebo inú nehormonálnu metódu antikoncepcie. Váš lekár vám poradí, ako dlho je požadovaná úprava vašich antikoncepčných opatrení.

Malé množstvo Paxlovidu prechádza do materského mlieka. Ako preventívne opatrenie nemáte počas užívania tohto lieku a počas 48 hodín po ukončení liečby svoje dieťa dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Predpokladá sa, že Paxlovid nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Paxlovid obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Paxlovid obsahuje sodík

Tablety nirmatrelviru aj tablety ritonaviru obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Paxlovid

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Paxlovid pozostáva z 2 liečiv: nirmatrelviru a ritonaviru.

Liečebný cyklus trvá 5 dní.

Tablety prehltajte celé. Tablety nežujte, nelámate ani nedrvté. Tento liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Odporúčaná dávka

Dospelí

Odporúčaná dávka sú **2** ružové tablety nirmatrelviru s **1** bielou tabletou ritonaviru užívané ústami každých 12 hodín (ráno a večer).

Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov do 18 rokov

- Hmotnosť od 20 kg do 40 kg:
Odporúčaná dávka je **1** ružová tableta nirmatrelviru s **1** bielou tabletou ritonaviru užívané ústami každých 12 hodín (ráno a večer).
- Hmotnosť najmenej 40 kg:
Odporúčaná dávka sú **2** ružové tablety nirmatrelviru s **1** bielou tabletou ritonaviru užívané ústami každých 12 hodín (ráno a večer).

Ak vy alebo vaše dieťa máte ochorenie obličiek, dávka Paxlovidu sa musí znížiť. O vhodnej dávke PAXLOVIDU sa porozprávajte so svojim lekárom.

Závažné ochorenie obličiek

Ak máte ZÁVAŽNÉ ochorenie obličiek, odporúčaná dávka sú **2** ružové tablety nirmatrelviru s **1** bielou tabletou ritonaviru, ktoré sa užijú ústami jedenkrát **1. deň**, a potom **1** ružová tableta nirmatrelviru s **1** bielou tabletou ritonaviru jedenkrát denne **2. až 5. deň**.

Ak užijete viac Paxlovidu, ako máte

Ak užijete príliš veľa tohto lieku, ihneď zavolajte svojmu lekárovi alebo choďte na najbližšiu pohotovosť.

Ak zabudnete užiť Paxlovid

Ak vynecháte dávku tohto lieku v priebehu 8 hodín od času kedy zvyčajne užívate svoju dávku, užite svoju dávku hneď ako si spomeniete. Ak od vynechanej dávky uplynulo viac ako 8 hodín, vynechajte zabudnutú dávku a užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte 2 dávky v rovnakom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Paxlovid

Aj keď sa cítite lepšie, neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa porozprávali so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- hnačka
- vracanie
- nevoľnosť
- zmenené vnímanie chuti (ako napr. kovová, horká chuť)
- bolesť hlavy

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- alergické reakcie
- vysoký krvný tlak
- bolesť brucha
- bolesť svalov
- kožná vyrážka (tiež hlásená ako súčasť alergickej reakcie)

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- závažná alergická reakcia známa ako „anafylaxia“ (ako napr. opuch jazyka, úst a tváre, problémy s prehĺtaním alebo dýchaním, zvracanie v hrdle alebo chrapot)
- závažné kožné reakcie známe ako „toxická epidermálna nekrolýza“ a „Stevensov-Johnsonov syndróm“ (ako napríklad červená a bolestivá koža, pľuzgiere a olupovanie kože, pľuzgiere alebo rany v ústach alebo na perách)
- malátnosť
- svrbenie (tiež hlásené ako súčasť alergickej reakcie)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Paxlovid

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli alebo na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Paxlovid obsahuje

- Liečivá v tomto lieku sú nirmatrelvir a ritonavir.
 - Každá ružová filmom obalená tableta nirmatrelviru obsahuje 150 mg nirmatrelviru.
 - Každá biela filmom obalená tableta ritonaviru obsahuje 100 mg ritonaviru.
- Ďalšie zložky v tablete nirmatrelviru sú mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy (pozri časť 2, „Paxlovid obsahuje laktózu“), sodná soľ kroskarmelózy, koloidný oxid kremičitý

- a stearyl-fumarát sodný (pozri časť 2, „Paxlovid obsahuje sodík“). Filmový obal obsahuje hypromelózu, oxid titaničitý, makrogol/polyetylén glykol a červený oxid železitý.
- Ďalšie zložky v tablete ritonaviru sú kopovidón, sorbitan-laurát, koloidný bezvodý oxid kremičitý, hydrogenfosforečnan vápenatý, stearyl-fumarát sodný. Filmový obal obsahuje hypromelózu, oxid titaničitý, makrogol/polyetylén glykol, hydroxypropylcelulózu, mastenec, koloidný bezvodý oxid kremičitý a polysorbát 80.

Ako vyzerá Paxlovid a obsah balenia

Nirmatrelvir 150 mg filmom obalené tablety sú ružové, oválne a s vyrazeným označením „PFE“ na jednej strane a „3CL“ na strane druhej.

Ritonavir 100 mg filmom obalené tablety sú biele až sivobiele v tvare kapsuly a s vyrazeným označením „H“ na jednej strane a „R9“ na strane druhej.

Paxlovid filmom obalené tablety sa dodávajú zabalené v škatuli s 5 blistrami s dennou dávkou s celkovým počtom 30 tabliet alebo 20 tabliet.

V balení s 30 tabletami obsahuje každý blister s dennou dávkou 4 tablety nirmatrelviru (každá po 150 mg) a 2 tablety ritonaviru (každá po 100 mg) s označením, ktoré tablety je potrebné užiť ráno, a ktoré večer (symboly slnka a mesiaca).

V balení s 20 tabletami obsahuje každý blister s dennou dávkou 2 tablety nirmatrelviru (každá po 150 mg) a 2 tablety ritonaviru (každá po 100 mg) s označením, ktoré tablety je potrebné užiť ráno, a ktoré večer (symboly slnka a mesiaca).

Paxlovid filmom obalené tablety sa dodávajú zabalené aj v škatuli s blistrom s dávkou na 5 dní s celkovým počtom 11 tabliet. Blister s dávkou na 5 dní obsahuje 6 tabliet nirmatrelviru (každá po 150 mg) a 5 tabliet ritonaviru (každá po 100 mg) s označením, ktoré tablety je potrebné užívať jedenkrát denne počas 5 dní.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemecko

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (bezplatné)
+44 (0)1304 616161

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Naskenujte kód s vaším mobilným zariadením, aby ste získali písomnú informáciu pre používateľa v rôznych jazykoch.



URL: www.covid19oralrx.com/en

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA ŽIADOSTI O JEDNOROČNÉ OBDOBIE OCHRANY UVEDENIA
LIEKU NA TRH, PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **jednoročné obdobie ochrany uvedenia lieku na trh**

Výbor CHMP preskúmal údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, s ohľadom na ustanovenia článku 14 ods. 11 nariadenia (ES) č. 726/2004 a domnieva sa, že nová terapeutická indikácia prináša významný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi terapiami, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.