SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paxlovid 150 mg + 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Nirmatrelvir

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

Ritonavir

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 300 mg nirmatrelviru (dvě 150mg tablety) se 100 mg ritonaviru (jedna 100mg tableta), vše se užívá společně perorálně každých 12 hodin po dobu 5 dnů. Přípravek Paxlovid je nutno podávat co nejdříve po stanovení diagnózy onemocnění covid-19 a do 5 dnů od nástupu příznaků. Dokončení úplné 5denní léčebné kúry se po zahájení léčby přípravkem Paxlovid doporučuje

i v případě, že pacient vyžaduje hospitalizaci kvůli závažnému nebo kritickému průběhu onemocnění covid-19.

Pokud pacient neužije dávku přípravku Paxlovid do 8 hodin od doby, kdy se obvykle užívá, má ji užít co nejdříve a dál pokračovat podle normálního dávkovacího schématu. Pokud pacient neužije dávku během více než 8 hodin, nemá vynechanou dávku užít a místo toho musí užít další dávku v obvykle plánovanou dobu. Pacient nemá dávku zdvojnásobovat, aby nahradil vynechanou dávku.

Zvláštní skupiny pacientů

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

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

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

Souběžná léčba s terapií obsahující ritonavir nebo kobicistat
Není třeba žádná úprava dávkování přípravku Paxlovid.
Pacienti s diagnostikovanou infekcí virem lidské imunodeficience (HIV) nebo virem hepatitidy C (HCV), kteří podstupují terapii obsahující ritonavir či kobicistat, mají pokračovat v léčbě dle indikace.

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

Způsob podání

Perorální podání.

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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

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

- Antagonista alfa$_1$-adrenoreceptorů: alfuzosin
- Antianginóza: ranolazin
- Antiarytmika: dronedaron, propafenon, chinidin
- Cytostatika: neratinib, venetoklax
- Antiuratika: kolchicin
- Antihistaminika: terfenadin
- Antipsychotika/neuroleptika: lurasidon, pimozid, kvetiapin
- Léčivé přípravky k léčbě benigní hyperplazie prostaty: silodosin
- Kardiovaskulární léčivé přípravky: eplerenon, ivabradin
- Námelové alkaloidy: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin
- Prokinetika: cisaprid
- Imunosupresiva: voklosporin
- Přípravky upravující hladinu lipidů:
    - Inhibitory HMG Co-A reduktázy: lovastatin, simvastatin
    - Inhibitor mikrozomálního triacylglyceroly transferujícího proteinu (MTTP): lomitapid
- Antimigrenika: eletriptan
- Antagonisté mineralokortikoidních receptorů: finerenon
- Antagonisté opioidů: naloxegol
- Inhibitory PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedativa/hypnotika: klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorální midazolam a triazolam
- Antagonisté receptorů pro vazopresin: tolvaptan

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

- Antibiotika: rifampicin, rifapentin
- Cytostatika: apalutamid
- Antikonvulziva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon
- Potenciátory transmembránového regulátoru vodivosti cystické fibrózy: lumakaftor/ivakaftor
- Rostlinné přípravky: třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

<u>Riziko závažných nežádoucích účinků z důvodu interakcí s jinými léčivými přípravky</u>

Řešení lékových interakcí (DDI, drug-drug interactions) u vysoce rizikových pacientů s onemocněním covid-19, kteří dostávají několik souběžně podávaných léků, může být složité a vyžadovat důkladné

pochopení povahy a závažnosti interakce se všemi souběžně podávanými léky. U některých pacientů je, co se týče řešení DDI, třeba zvážit multidisciplinární přístup (např. zahrnující lékaře nebo specialisty v klinické farmakologii), zejména pokud jsou souběžně podávané léky vysazeny, jejich dávkování je sníženo nebo pokud je nezbytné sledování nežádoucích účinků.

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

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

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

Tyto interakce mohou vést ke:

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

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

<u>Hypersenzitivní reakce</u>

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

<u>Těžká porucha funkce ledvin</u>

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

Těžká porucha funkce jater

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

Hepatotoxicita

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

Během léčby přípravkem Paxlovid byly hlášeny případy hypertenze, obvykle nezávažné a přechodné. Zvláštní pozornost včetně pravidelného monitorování krevního tlaku je nutno věnovat zejména starším pacientům, protože u nich existuje vyšší riziko výskytu závažných komplikací hypertenze.

Riziko rozvoje rezistence HIV-1

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

Pomocné látky

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na přípravek Paxlovid

Nirmatrelvir a ritonavir jsou substráty CYP3A.

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

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

Účinky přípravku Paxlovid na jiné léčivé přípravky

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

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

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

Přípravek Paxlovid může indukovat glukuronidaci a oxidaci prostřednictvím CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, a tím zvýšit biotransformaci některých léčivých přípravků metabolizovaných těmito drahami, což může vést k snížení systémové expozice těchto léčivých přípravků, a tedy ke snížení nebo zkrácení jejich terapeutického účinku.

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

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

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

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

Třída léčivých přípravků	**Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})**	**Klinické poznámky**
Antagonista alfa-1-adrenoreceptorů	↑Alfuzosin	Zvýšené plazmatické koncentrace alfuzosinu mohou vést k závažné hypotenzi, a je proto kontraindikován (viz bod 4.3).
	↑Tamsulosin	Tamsulosin je ve velké míře metabolizován především pomocí CYP3A4 a CYP2D6, které jsou oba inhibovány ritonavirem. Vyvarujte se souběžného podávání s přípravkem Paxlovid.
Deriváty amfetaminu	↑Amfetamin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum; pravděpodobně inhibuje CYP2D6, a v důsledku toho se očekává zvýšení koncentrací amfetaminu a jeho derivátů. Pečlivé sledování nežádoucích účinků se doporučuje v případě, kdy jsou tyto léčivé přípravky podávány souběžně s přípravkem Paxlovid.
Analgetika	↑Buprenorfin (57 %, 77 %)	Zvýšení plazmatických koncentrací buprenorfinu a jeho aktivního metabolitu nevedlo ke klinicky významným farmakodynamickým změnám v populaci pacientů tolerujících opioidy. Úprava dávky buprenorfinu proto není nutná při společném podávání těchto dvou léků.

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
	↑Fentanyl ↑Oxykodon	Ritonavir inhibuje CYP3A4 a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací těchto narkotických analgetik. Pokud je souběžné podávání s přípravkem Paxlovid nezbytné, zvažte snížení dávky těchto narkotických analgetik. Doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků (včetně respirační deprese). Více informací naleznete v SmPC jednotlivých přípravků.
	↓Methadon (36 %, 38 %)	Při souběžném užívání s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky může být z důvodu indukce glukuronidace nutné zvýšení dávky methadonu. Úprava dávky má být zvážena na základě klinické odpovědi pacienta na léčbu methadonem.
	↓Morfin	Hladiny morfinu mohou být sníženy z důvodu indukce glukuronidace souběžně užívaným ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky.
	↑Pethidin	Souběžné podávání může vést ke zvýšení nebo prodloužení účinků opioidů. Pokud je souběžné podávání nezbytné, zvažte snížení dávky pethidinu. Sledujte, zda nedochází k respirační depresi nebo sedaci.
	↓Piroxikam	Snížená expozice piroxikamu kvůli indukci CYP2C9 přípravkem Paxlovid.
Antianginóza	↑Ranolazin	Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací ranolazinu. Souběžné podávání s ranolazinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Antiarytmika	↑Amiodaron ↑Flekainid	Vzhledem k riziku významného zvýšení expozice amiodaronu nebo flekainidu a s tím souvisejících nežádoucích účinků, je nutné vyvarovat se souběžného podávání těchto léků, pokud není možno po multidisciplinární konzultaci souběžné podání ošetřit.
	↑Digoxin	Tato interakce může být způsobena modifikací P-gp zprostředkovaného efluxu digoxinu ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky. Očekává se, že léková koncentrace digoxinu stoupne.

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
		Monitorujte hladiny digoxinu, je-li to možné, a bezpečnost a účinnost digoxinu.
	↑Disopyramid	Ritonavir může zvýšit plazmatické koncentrace disopyramidu, což by mohlo způsobit zvýšení rizika nežádoucích účinků, jako jsou srdeční arytmie. Musí se postupovat opatrně, a pokud je to možné, doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací disopyramidu.
	↑Dronedaron, ↑Propafenon, ↑Chinidin	Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně povede ke zvýšení plazmatických koncentrací dronedaronu, propafenonu a chinidinu, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Antiastmatika	↓Theofylin (43 %, 32 %)	Zvýšená dávka theofylinu může být vyžadována při souběžném podávání s ritonavirem z důvodu indukce CYP1A2.
Cytostatika	↑Abemaciklib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny kvůli inhibici CYP3A4 ritonavirem. Je nutné vyvarovat se souběžného podávání abemaciklibu a přípravku Paxlovid. Pokud je toto souběžné podávání považováno za nevyhnutelné, viz SmPC abemaciklibu, kde naleznete doporučení pro úpravu dávkování. Sledujte nežádoucí účinky související s abemaciklibem.
	↑Afatinib	Koncentrace v séru mohou být zvýšeny v důsledku proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) a akutní inhibice P-gp ritonavirem. Rozsah zvýšení AUC a C_{max} závisí na načasování podávání ritonaviru. Při podávání afatinibu s přípravkem Paxlovid je třeba postupovat s opatrností (viz SmPC afatinibu). Sledujte nežádoucí účinky související s afatinibem.
	↑Apalutamid	Apalutamid je středně silný až silný induktor CYP3A4, což může vést ke snížení expozice nirmatrelviru/ritonaviru a potenciální ztrátě virologické odpovědi. Navíc mohou být koncentrace apalutamidu v séru zvýšeny při souběžném podávání s ritonavirem, což může vést k potenciálním závažným nežádoucím příhodám včetně záchvatů. Souběžné podávání přípravku Paxlovid s apalutamidem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
	↑Ceritinib	Koncentrace ceritinibu v séru mohou být zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A a P-gp ritonavirem. Při podávání ceritinibu s přípravkem PAXLOVID je třeba postupovat s opatrností. Doporučení k úpravě dávkování viz SmPC ceritinibu. Sledujte nežádoucí účinky související s ceritinibem.
	↑Dasatinib ↑Nilotinib ↑Vinblastin ↑Vinkristin	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny během společného podávání s ritonavirem, což může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích příhod.
	↑Enkorafenib ↑Ivosidenib	Sérové koncentrace enkorafenibu nebo ivosidenibu mohou být při společném podávání s ritonavirem zvýšené, což může zvyšovat riziko toxicity včetně rizika závažných nežádoucích příhod, jako je prodloužení QT intervalu. Vyvarujte se souběžného podávání enkorafenibu nebo ivosidenibu. Pokud se má za to, že přínos převažuje nad rizikem, a musí-li se používat ritonavir, pacienty je nutné pečlivě sledovat s ohledem na bezpečnost.
	↑Fostamatinib	Společné podávání fostamatinibu s ritonavirem může zvýšit expozici metabolitu fostamatinibu R406, což vede k nežádoucím příhodám závislým na dávce, jako je hepatotoxicita, neutropenie, hypertenze nebo průjem. Pokud se takové účinky vyskytnou, doporučení ohledně snížení dávky viz SmPC fostamatinibu.
	↑Ibrutinib	Sérové koncentrace ibrutinibu mohou být zvýšené kvůli inhibici CYP3A způsobené ritonavirem, což má za následek zvýšené riziko toxicity včetně rizika syndromu nádorového rozpadu. Je nutné vyvarovat se společného podávání ibrutinibu a ritonaviru. Pokud se má za to, že přínos převažuje nad rizikem, a musí-li se používat ritonavir, snižte dávku ibrutinibu na 140 mg a pacienta pečlivě sledujte s ohledem na toxicitu.

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

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

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
		farmakokinetický účinek. Snížené hladiny R-warfarinu mohou způsobit sníženou antikoagulaci, proto se doporučuje monitorovat antikoagulační parametry při souběžném podávání warfarinu s ritonavirem.
Antikonvulziva	Karbamazepin* Fenobarbital Fenytoin Primidon	Karbamazepin snižuje AUC nirmatrelviru o 55 % a C_{max} nirmatrelviru o 43 %. Fenobarbital, fenytoin a primidon jsou silné induktory CYP3A4 a to může způsobit sníženou expozici nirmatrelviru a ritonaviru a potenciální ztrátu virologické odpovědi. Souběžné užívání karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu a primidonu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).
	↑Klonazepam	Při souběžném podávání s přípravkem Paxlovid může být nutné snížit dávku klonazepamu a doporučuje se klinické monitorování.
	↓Divalproex Lamotrigin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky indukuje oxidaci prostřednictvím CYP2C9 a glukuronidaci, a proto lze očekávat snížení plazmatických koncentrací antikonvulziv. Při souběžném podávání těchto léků s ritonavirem se doporučuje pečlivé monitorování hladin v séru nebo terapeutických účinků.
Antikortikosteroidy	↑Ketokonazol (3,4násobek, 55%)	Ritonavir inhibuje metabolismus ketokonazolu zprostředkovaný CYP3A. Kvůli zvýšené incidenci gastrointestinálních a hepatálních nežádoucích účinků je třeba zvážit snížení dávky ketokonazolu při souběžném podávání s ritonavirem.
Antidepresiva	↑Amitriptylin Fluoxetin Imipramin Nortriptylin Paroxetin Sertralin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum pravděpodobně inhibuje CYP2D6, a v důsledku toho se očekává zvýšení koncentrací imipraminu, amitriptylinu, nortriptylinu, fluoxetinu, paroxetinu nebo sertralinu. Pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků se doporučuje v případě, že se tyto léčivé přípravky podávají souběžně s antiretrovirovými dávkami ritonaviru.
Antiuratika	↑Kolchicin	Při souběžném podávání s ritonavirem se očekává zvýšení koncentrací kolchicinu. U pacientů léčených kolchicinem

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
		a ritonavirem (inhibice CYP3A4 a P-gp) byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce. Souběžné používání kolchicinu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Antivirotika proti HCV	↑Glekaprevir/pibrentasvir	Sérové koncentrace mohou být zvýšené kvůli inhibici P-gp, BCRP a OATP1B ritonavirem. Souběžné podávání glekapreviru/pibrentasviru a přípravku Paxlovid se nedoporučuje z důvodu nárůstu rizika zvýšení hladiny ALT spojené se zvýšenou expozicí glekapreviru.
	↑Sofosbuvir/velpatasvir/voxila-previr	Sérové koncentrace mohou být zvýšené kvůli inhibici OATP1B ritonavirem. Souběžné podávání sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru a přípravku Paxlovid se nedoporučuje. Více informací naleznete v SmPC přípravků obsahujících sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
Antihistaminika	↑Fexofenadin	Ritonavir může modifikovat vylučování fexofenadinu zprostředkované P-gp, je-li podáván k optimalizaci farmakokinetiky, což vede ke zvýšeným koncentracím fexofenadinu.
	↑Loratadin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky inhibuje CYP3A, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací loratadinu. Pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků se doporučuje v případě, že se loratadin souběžně podává s ritonavirem.
	↑Terfenadin	Zvýšené plazmatické koncentrace terfenadinu. Vzhledem ke zvýšenému riziku závažných arytmií způsobených touto látkou je proto souběžné podání s přípravkem Paxlovid kontraindikováno (viz bod 4.3).
Léky proti HIV	↑Biktegravir/ ↔emtricitabin/ ↑tenofovir	Ritonavir může významně zvýšit plazmatické koncentrace biktegraviru inhibicí CYP3A. Očekává se, že ritonavir zvýší absorpci tenofovir-alafenamidu inhibicí P-gp, čímž zvýší systémovou koncentraci tenofoviru.
	↑Efavirenz (21 %)	

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
	↑Maravirok (161 %, 28 %) ↓Raltegravir (16 %, 1 %) ↓Zidovudin (25 %, neurčeno)	Vyšší frekvence výskytu nežádoucích účinků (např. závratě, nauzea, parestezie) a abnormálních laboratorních výsledků (zvýšené hodnoty jaterních enzymů) byly pozorovány při souběžném užívání efavirenzu s ritonavirem. Ritonavir zvyšuje sérové hladiny maraviroku v důsledku inhibice CYP3A. Maravirok může být podáván s ritonavirem pro zvýšení expozice maraviroku. Další informace viz SmPC maraviroku. Souběžné podávání ritonaviru a raltegraviru má za následek mírné snížení hladin raltegraviru. Ritonavir může indukovat glukuronidaci zidovudinu, což způsobí mírné snížení hladin zidovudinu. Změny dávky nejsou nutné.
Antiinfektiva	↓Atovachon ↑Bedachilin ↑Klarithromycin (77 %, 31 %), ↓14-OH metabolit klarithromycinu (100 %, 99 %)	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky indukuje glukuronidaci, a v důsledku toho se očekává snížení plazmatických koncentrací atovachonu. Při souběžném podávání atovachonu s ritonavirem se doporučuje pečlivé monitorování sérových hladin nebo terapeutických účinků. K dispozici není žádná studie interakcí pouze se samotným ritonavirem. V důsledku rizika bedachilinu souvisejícího s nežádoucími účinky je třeba se souběžnému podávání vyhnout. Pokud přínos převažuje nad rizikem, musí se při souběžném podávání bedachilinu s ritonavirem postupovat opatrně. Doporučuje se častější monitorování elektrokardiogramu a monitorování hladin aminotransferáz (viz souhrn údajů o přípravku bedachilinu). Díky velkému terapeutickému oknu klarithromycinu není nutné snížení dávky u pacientů s normální funkcí ledvin. Dávky klarithromycinu vyšší než 1 g denně nemají být podávány souběžně s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky. U pacientů s poruchou

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
		funkce ledvin je třeba zvážit snížení dávky klarithromycinu: u pacientů s clearance kreatininu 30 až 60 ml/min musí být dávka snížena o 50 % (viz bod 4.2 pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin).
	Delamanid	K dispozici není žádná studie interakce pouze se samotným ritonavirem. Ve studii lékové interakce delamanidu v dávce 100 mg dvakrát denně a lopinaviru/ritonaviru v dávce 400/100 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů u zdravých dobrovolníků byla expozice metabolitu delamanidu DM-6705 zvýšena o 30 %. V důsledku rizika prodloužení intervalu QTc spojeného s DM-6705 se v případě nezbytnosti souběžného podávání delamanidu s ritonavirem doporučuje velmi časté monitorování EKG během celého období léčby přípravkem Paxlovid (viz bod 4.4 a viz souhrn údajů o přípravku delamanidu).
	↑Erythromycin, ↑Itrakonazol*	Itrakonazol zvyšuje AUC nirmatrelviru o 39 % a C_{max} nirmatrelviru o 19 %. Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací itrakonazolu a erythromycinu. Při souběžném podávání erythromycinu nebo itrakonazolu s ritonavirem se doporučuje pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků.
	↑Kyselina fusidová (podávaná systémově)	Vzhledem k riziku významného zvýšení expozice kyselině fusidové (podávané systémově) a s tím souvisejících nežádoucích účinků, je nutné vyvarovat se souběžného podávání těchto léků, pokud není možno po multidisciplinární konzultaci souběžné podání ošetřit.
	↑Rifabutin (4násobek, 2,5násobek), ↑25-*O*-desacetyl metabolit rifabutinu (38násobek, 16násobek)	Vzhledem k velkému zvýšení AUC rifabutinu, může být při souběžném podávání s ritonavirem k optimalizaci farmakokinetiky indikováno snížení dávky rifabutinu na 150 mg 3krát týdně.

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
	Rifampicin, Rifapentin	Rifampicin a rifapentin jsou silné induktory CYP3A4 a to může vést ke snížené expozici nirmatrelviru/ritonaviru, potenciální ztrátě virologické odpovědi a možné rezistenci. Souběžné používání rifampicinu nebo rifapentinu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).
	Sulfamethoxazol/trimethoprim	Úprava dávky sulfamethoxazolu/trimethoprimu během souběžně podávané léčby ritonavirem není nezbytná.
	↓Vorikonazol (39 %, 24 %)	Souběžnému podávání vorikonazolu a ritonaviru podávaného k optimalizaci farmakokinetiky je třeba se vyhnout, pokud vyhodnocení přínosu a rizika pro pacienta neodůvodňuje podávání vorikonazolu.
Antipsychotika	↑Klozapin	Vzhledem k riziku významného zvýšení expozice klozapinu a s tím souvisejících nežádoucích účinků je nutné vyvarovat se souběžného podávání těchto léků, pokud není možno po multidisciplinární konzultaci souběžné podání ošetřit.
	↑Haloperidol ↑Risperidon ↑Thioridazin	Ritonavir pravděpodobně inhibuje CYP2D6, a v důsledku toho se očekává zvýšení koncentrací haloperidolu, risperidonu a thioridazinu. Pokud jsou tyto léky podávány souběžně s ritonavirem v antiretrovirových dávkách, doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků.
	↑Lurasidon	Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací lurasidonu. Souběžné podávání s lurasidonem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
	↑Pimozid	Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšené plazmatické koncentrace pimozidu, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).
	↑Kvetiapin	Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací kvetiapinu. Souběžné podávání přípravku Paxlovid a kvetiapinu je kontraindikováno, protože

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
		může zvyšovat toxicitu související s kvetiapinem (viz bod 4.3).
Přípravky k léčbě benigní hyperplazie prostaty	↑Silodosin	Souběžné podávání je kontraindikováno v důsledku možné posturální hypotenze (viz bod 4.3).
Beta-2 agonisté (dlouhodobě působící)	↑Salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací salmeterolu, což má za následek zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků spojených se salmeterolem včetně prodloužení intervalu QT, palpitací a sinusové tachykardie. Proto se vyvarujte souběžného podávání s přípravkem Paxlovid.
Antagonisté kalciových kanálů	↑Amlodipin ↑Diltiazem ↑Felodipin ↑Nikardipin ↑Nifedipin ↑Verapamil	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací antagonistů kalciových kanálů. Pokud jsou amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin nebo verapamil podávány souběžně s ritonavirem, doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků.
	↑Lerkanidipin	Je nutné vyvarovat se souběžnému podávání lerkanidipinu a přípravku Paxlovid.
Kardiovaskulární léčivé přípravky	↑Aliskiren	Vyvarujte se souběžného podávání s přípravkem Paxlovid.
	↑Cilostazol	Doporučuje se úprava dávky cilostazolu. Více informací naleznete v SmPC cilostazolu.
	Klopidogrel	Souběžné podávání klopidogrelu může snižovat hladiny aktivních metabolitů klopidogrelu. Vyvarujte se souběžného podávání s přípravkem Paxlovid.
	↑Eplerenon	Souběžné podávání s eplerenonem je kontraindikováno v důsledku možné hyperkalemie (viz bod 4.3)
	↑Ivabradin	Souběžné podávání s ivabradinem je kontraindikováno v důsledku možné bradykardie nebo poruch vedení (viz bod 4.3).

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
	↑Tikagrelor	Vzhledem k riziku významného zvýšení expozice tikagreloru a s tím souvisejících nežádoucích účinků je nutné se vyvarovat souběžného podávání, pokud není možno po multidisciplinární konzultaci souběžné podání ošetřit.
Potenciátory transmembránového regulátoru vodivosti cystické fibrózy	↑Elexakaftor/ tezakaftor/ivakaftor ↑Ivakaftor ↑Tezakaftor/ivakaftor Lumakaftor/ivakaftor	Při souběžném podávání s přípravkem Paxlovid snižte dávku. Více informací naleznete v SmPC jednotlivých přípravků. Souběžné podávání je kontraindikováno z důvodu možné ztráty virologické odpovědi a možné rezistence (viz bod 4.3).
Inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP4)	↑Saxagliptin	Doporučuje se úprava dávkování saxagliptinu. Více informací naleznete v SmPC saxagliptinu.
Antagonisté endotelinových receptorů	↑Bosentan ↑Riocigvát	Souběžné podávání bosentanu a ritonaviru může zvýšit maximální koncentrace (C_{max}) a AUC bosentanu v ustáleném stavu. Sérové koncentrace mohou být zvýšené kvůli inhibici CYP3A a P-gp ritonavirem. Souběžné podávání riocigvátu s přípravkem Paxlovid se nedoporučuje (viz SmPC riocigvátu).
Námelové deriváty	↑Dihydroergotamin ↑Ergometrin ↑Ergotamin ↑Methylergometrin	Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšení plazmatických koncentrací námelových derivátů, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Prokinetika	↑Cisaprid	Zvýšené plazmatické koncentrace cisapridu. Tím je zvýšeno riziko závažných arytmií, a proto je kontraindikováno souběžné podání s přípravkem Paxlovid (viz bod 4.3).
Rostlinné přípravky	Třezalka tečkovaná	Vzhledem k riziku snížení plazmatických koncentrací a klinického účinku nirmatrelviru a ritonaviru. je souběžné podávání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) s přípravkem Paxlovid kontraindikováno (viz bod 4.3).
Inhibitory HMG Co-A reduktázy	↑Atorvastatin Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin	Očekává se, že inhibitory HMG-CoA reduktázy, které jsou vysoce dependentní na metabolismu CYP3A, jako jsou lovastatin a simvastatin, budou mít výrazně zvýšené plazmatické koncentrace, jsou-li

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
	Simvastatin	podávány společně s ritonavirem podávaným jako antiretrovirotikum nebo k optimalizaci farmakokinetiky. Protože zvýšené koncentrace lovastatinu a simvastatinu mohou pacienty predisponovat k myopatiím včetně rhabdomyolýzy, je kombinace těchto léčivých přípravků s ritonavirem kontraindikována (viz bod 4.3). Metabolismus atorvastatinu je méně závislý na CYP3A. Zatímco eliminace rosuvastatinu není závislá na CYP3A, zvýšení expozice rosuvastatinu bylo hlášeno při současném podávání s ritonavirem. Mechanismus této interakce není jasný, ale může být výsledkem inhibice transportéru. Při souběžném užívání s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum má být atorvastatin nebo rosuvastatin podáván v co nejnižších možných dávkách. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A a neočekává se, že bude interagovat s ritonavirem. Pokud bude indikována léčba inhibitorem HMG-CoA reduktázy, doporučuje se pravastatin nebo fluvastatin.
Hormonální antikoncepce	↓Ethinylestradiol (40 %, 32 %)	Vzhledem ke snížením koncentrací ethinylestradiolu je třeba při současném užívání ritonaviru, pokud je podáván jako antiretrovirotikum nebo k optimalizaci farmakokinetiky, zvážit bariérové nebo jiné nehormonální metody antikoncepce. Ritonavir pravděpodobně mění profil děložního krvácení a snižuje účinnost antikoncepčních přípravků obsahujících estradiol.
Imunosupresiva	↑Voklosporin	Souběžné podávání je kontraindikováno v důsledku možné akutní a/nebo chronické nefrotoxicity (viz bod 4.3).
Imunosupresiva	Inhibitory kalcineurinu: ↑Cyklosporin ↑Takrolimus Inhibitory mTOR: ↑Everolimus ↑Sirolimus	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací cyklosporinu, everolimu, sirolimu a takrolimu. Toto souběžné podání lze zvažovat pouze za podmínek důkladného a pravidelného monitorování sérových koncentrací imunosupresiva kvůli snížení dávky

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
		imunosupresiva podle nejnovějších doporučených postupů a z důvodu zabránění nadbytečné expozice a následného zvýšení závažných nežádoucích účinků imunosupresiva. Je důležité, aby důkladné a pravidelné monitorování sérových koncentrací probíhalo nejen během souběžného podání s přípravkem Paxlovid, ale i po ukončení léčby. Tak jako se obecně doporučuje při řízení lékových interakcí, ke zvládání komplexity těchto souběžných podání je vyžadována konzultace multidisciplinární skupinou odborníků (viz bod 4.4).
Inhibitory Janusových kináz (JAK)	↑Tofacitinib ↑Upadacitinib	Doporučuje se úprava dávkování tofacitinibu. Více informací naleznete v SmPC tofacitinibu. Doporučení ohledně dávkování při souběžném podávání upadacitinibu s přípravkem Paxlovid závisí na indikaci upadacitinibu. Více informací naleznete v SmPC upadacitinibu.
Přípravky upravující hladinu lipidů	↑Lomitapid	Inhibitory CYP3A4 zvyšují expozici lomitapidu, přičemž silné inhibitory zvyšují expozici přibližně 27krát. Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací lomitapidu. Souběžné používání lomitapidu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz SmPC lomitapidu) (viz bod 4.3).
Antimigrenika	↑Eletriptan ↑Rimegepant	Souběžné podávání eletriptanu přinejmenším během 72 hodin po podání přípravku Paxlovid je kontraindikováno vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům včetně kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních účinků (viz bod 4.3). Vyvarujte se souběžného podávání s přípravkem Paxlovid.
Antagonisté mineralokortikoid-ních receptorů	↑Finerenon	Souběžné podávání je kontraindikováno vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům včetně hyperkalemie, hypotenze a hyponatremie (viz bod 4.3).
Antagonisté muskarinových receptorů	↑Darifenacin	Vzhledem k riziku významného zvýšení expozice darifenacinu a s tím souvisejících nežádoucích účinků je nutné se vyvarovat souběžného podávání, pokud není možno

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
	↑Solifenacin	po multidisciplinární konzultaci souběžné podání ošetřit. Vzhledem k riziku významného zvýšení expozice solifenacinu a s tím souvisejících nežádoucích účinků je nutné se vyvarovat souběžného podávání, pokud není možno po multidisciplinární konzultaci souběžné podání ošetřit.
Neuropsychiatrické látky	↑Aripiprazol ↑Brexpiprazol ↑Kariprazin	Doporučuje se úprava dávkování aripiprazolu, brexpiprazolu a kariprazinu. Více informací naleznete v SmPC jednotlivých přípravků.
Antagonisté opioidů	↑Naloxegol	Souběžné podávání je kontraindikováno vzhledem k možným symptomům syndromu z vysazení opioidů (viz bod 4.3).
Inhibitory fosfodiesterázy (PDE5)	↑Avanafil (13násobek, 2,4násobek) ↑Sildenafil (11násobek, 4násobek) ↑Tadalafil (124 %, ↔) ↑Vardenafil (49násobek, 13násobek)	Souběžné podávání avanafilu, sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Sedativa/hypnotika	↑Alprazolam (2,5násobek, ↔)	Po zahájení léčby ritonavirem je metabolismus alprazolamu inhibován. Během prvních několika dnů, když je alprazolam souběžně podáván s ritonavirem dávkovaným jako antiretrovirotikum nebo k optimalizaci farmakokinetiky, se musí postupovat opatrně předtím, než dojde k indukci metabolismu alprazolamu.
	↑Buspiron	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací buspironu. Pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků se doporučuje v případě, že se buspiron souběžně podává s ritonavirem.
	↑Klorazepát ↑Diazepam ↑Estazolam ↑Flurazepam	Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšené plazmatické koncentrace klorazepátu, diazepamu, estazolamu a flurazepamu, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
	↑Perorální midazolam (1330 %, 268 %)* a parenterální midazolam	Midazolam je ve velké míře metabolizován CYP3A4. Souběžné podávání s přípravkem Paxlovid může způsobit významné zvýšení koncentrace midazolamu. Očekává se, že plazmatické koncentrace midazolamu budou významně vyšší v případě, že bude midazolam podáván perorálně. Proto je souběžné podávání přípravku Paxlovid s perorálně podávaným midazolamem kontraindikováno (viz bod 4.3), zatímco při souběžném podávání přípravku Paxlovid a parenterálního midazolamu je nutno postupovat s opatrností. Údaje ze souběžného používání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možné 3–4násobné zvýšení plazmatických koncentrací midazolamu. Pokud bude přípravek Paxlovid souběžně podáván s parenterálním midazolamem, je zapotřebí to provádět na jednotkách intenzivní péče (JIP) nebo v podobném prostředí, které zajistí pečlivé klinické monitorování a odpovídající lékařskou péči v případě výskytu respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Je nutné zvážit úpravu dávky midazolamu zvláště za situace, kdy se podává více než jedna dávka midazolamu.
	↑Triazolam (> 20násobek, 87 %)	Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšení plazmatických koncentrací triazolamu, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Hypnotika	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem a ritonavir mohou být podávány společně za pečlivého sledování s ohledem na nadměrné sedativní účinky.
Přípravky k odvykání kouření	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion je primárně metabolizován CYP2B6. Očekává se, že souběžné podávání bupropionu s opakovanými dávkami ritonaviru sníží hladiny bupropionu. Má se za to, že tyto účinky jsou projevem indukce metabolismu bupropionu. Nicméně, protože bylo také prokázáno, že ritonavir inhibuje CYP2B6 *in vitro*, doporučovaná dávka bupropionu nemá být překročena. Na rozdíl od dlouhodobého podávání ritonaviru po krátkodobém podávání nízkých dávek ritonaviru (200 mg dvakrát denně po dobu

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

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

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
		mezi přípravky obsahujícími ritonavir a levothyroxinem. Hladina hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH) má být monitorována u pacientů léčených levothyroxinem alespoň první měsíc po zahájení a/nebo ukončení léčby ritonavirem.
Antagonisté vazopresinu	↑Tolvaptan	Souběžné podávání je kontraindikováno v důsledku možné dehydratace, hypovolemie a hyperkalemie (viz bod 4.3).

Zkratky: ALT = alaninaminotransferáza, AUC = plocha pod křivkou
* Výsledky ze studií DDI prováděných s přípravkem Paxlovid.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

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

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Paxlovid těhotným ženám jsou omezené.

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

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

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

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

Kojení

Údaje o podávání přípravku Paxlovid kojícím ženám nejsou k dispozici.

Není známo, zda je nirmatrelvir přítomen v lidském nebo zvířecím mateřském mléce, a nejsou ani známy jeho účinky na kojené novorozence/děti nebo účinky na tvorbu mléka. Omezené publikované údaje uvádějí, že ritonavir je přítomen v lidském mateřském mléce. Neexistují žádné informace o účincích ritonaviru na kojené novorozence/děti nebo na tvorbu mléka. Riziko pro kojené

novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být přerušeno během léčby přípravkem Paxlovid a jako preventivní opatření i po dobu 7 dnů od dokončení léčby přípravkem Paxlovid.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými během léčby přípravkem Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) byly dysgeuzie (4,6 %), průjem (3,0 %), bolest hlavy (1,2 %) a zvracení (1,2 %).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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

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

Tabulka 2: Nežádoucí účinky přípravku Paxlovid

Třída orgánových systémů	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita
	Vzácné	Anafylaxe
Poruchy nervového systému	Časté	Dysgeuzie, bolest hlavy
Cévní poruchy	Méně časté	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Časté Méně časté	Průjem, zvracení, nauzea Bolest břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Vyrážka*
	Vzácné	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, Pruritus*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Vzácné	Malátnost

* Tyto nežádoucí účinky jsou také projevem hypersenzitivní reakce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Antivirová aktivita

Nirmatrelvir vykazoval antivirovou aktivitu proti infekci SARS-CoV-2 diferenciovaných normálních lidských bronchiálních epiteliálních buněk (dNHBE), primární buněčné linii lidských plicních alveolárních epiteliálních buněk (hodnota EC_{50} 61,8 nM a hodnota EC_{90} 181 nM) po 3 dnech expozici léčivu.

Antivirová aktivita nirmatrelviru proti subvariantám omikronu 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 a XBB.1.5 byla hodnocena v buňkách Vero E6-TMPRSS2 za přítomnosti inhibitoru P-gp. Nirmatrelvir měl medián hodnoty EC_{50} proti subvariantám omikronu 83 nM (rozmezí: 39–146 nM), což odráží ≤ 1,5násobnou změnu hodnoty EC_{50} oproti izolátu USA-WA1/2020.

Dále byla v buňkách Vero E6 s knockoutem genu pro P-gp hodnocena antivirová aktivita nirmatrelviru proti variantám SARS-CoV-2 alfa, beta, gama, delta, lambda, mu a omikron BA.1. Nirmatrelvir měl medián hodnoty EC_{50} 25 nM (rozmezí: 16–141 nM). Varianta beta byla nejméně citlivou testovanou variantou s 3,7násobnou změnou hodnoty EC_{50} oproti USA-WA1/2020. U dalších variant byla změna hodnoty EC_{50} ≤ 1,1násobná oproti USA-WA1/2020.

Antivirová rezistence v buněčných kulturách a biochemických analýzách
Pomocí různých metod, včetně selekce rezistence k SARS-CoV-2, testování rekombinantních virů SARS-CoV-2 se substitucemi M^{pro} a biochemických analýz s rekombinantním SARS-CoV-2 M^{pro} obsahujícím substituce aminokyselin, byla identifikována rezidua SARS-CoV-2 M^{pro} potenciálně spojená s rezistencí k nirmatrelviru. Tabulka 3 uvádí substituce M^{pro} a kombinace substitucí M^{pro}, které byly pozorovány u SARS-CoV-2 vybraných nirmatrelvirem v buněčné kultuře. Individuální

substituce M^{pro} jsou uvedeny bez ohledu na to, zda se vyskytovaly samotné, nebo v kombinaci s jinými substitucemi M^{pro}. Je třeba poznamenat, že substituce M^{pro} S301P a T304I překrývají pozice P6 a P3 v místě štěpení nsp5/nsp6 nacházejícím se na C-terminu M^{pro}. Substituce na jiných místech štěpení M^{pro} nebyly v buněčné kultuře spojeny s rezistencí k nirmatrelviru. Klinický význam těchto substitucí není znám.

Tabulka 3: Substituce aminokyselin SARS-CoV-2 M^{pro} vybrané nirmatrelvirem v buněčné kultuře (s násobnou změnou EC_{50} > 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+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)

Většina jednotlivých a některé identifikované dvojité substituce aminokyselin M^{pro}, které snížily citlivost SARS-CoV-2 na nirmatrelvir vedly k posunu EC_{50} o < 5násobek v porovnání se SARS-CoV-2 divokého typu. Trojité a některé dvojité substituce aminokyselin M^{pro} obecně vedly ke změnám EC_{50} o > 5násobek oproti divokému typu. Klinickému významu těchto substitucí je nutno blíže porozumět.

Obnovení virové nálože

Obnovení virové nosní RNA po léčbě bylo pozorováno 10. den a/nebo 14. den v podskupině pacientů užívajících přípravek Paxlovid a placebo ve studii EPIC-HR bez ohledu na příznaky onemocnění covid-19. Incidence obnovení virové nálože ve studii EPIC-HR se vyskytla u účastníků léčených přípravkem Paxlovid i u neléčených účastníků (dostávajících placebo), ale numericky vyšší incidence byla v ramenu s přípravkem Paxlovid (6,3 % vs. 4,2 %). Obnovení virové nálože a rekurence příznaků onemocnění covid-19 nebyly spojeny s progresí do závažného onemocnění zahrnujícího hospitalizaci, úmrtí nebo vznik rezistence.

Klinická účinnost

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

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

Celkem 2 113 účastníků bylo randomizováno k podávání buď přípravku Paxlovid, nebo placeba. K výchozímu stavu byl průměrný věk 45 let s 12 % účastníků ve věku 65 let a starších (3 % byla ve věku 75 let a starší); 51 % byli muži; 71 % byli běloši, 4 % byli černoši nebo Afroameričané a 15 % byli Asijci; 41 % byli Hispánci nebo Latinoameričané; 67 % účastníků mělo nástup příznaků do ≤ 3 dnů před zahájením studijní léčby; 80 % mělo BMI ≥ 25 kg/m2 (36 % mělo BMI ≥ 30 kg/m2); 11 % mělo diabetes mellitus; méně než 1 % studijní populace mělo poruchu imunity, 49 % účastníků bylo ve výchozím stavu sérologicky negativních a 49 % bylo sérologicky pozitivních. Průměrná (SD) výchozí virová nálož byla 4,71 $\log_{10}$ kopií/ml (2,89); 27 % účastníků mělo výchozí virovou nálož > 10^7 (kopií/ml); 6,0 % účastníků, kteří buď dostávali, nebo se očekávalo, že budou dostávat mAb k terapii onemocnění covid-19 v době randomizace, bylo vyloučeno z analýz mITT a mITT1. Hlavní variantou SARS-CoV-2 v obou léčebných ramenech byla delta (99 %), nejčastěji clade 21J.

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

Stanovení primární účinnosti bylo založeno na plánované průběžné analýze u 754 účastníků v populaci mITT. Odhadované snížení rizika bylo -6,5 % s neadjustovaným 95% CI (-9,3 %, -3,7 %) a 95% CI (-10,92 %, -2,09 %) při adjustaci pro mnohonásobná porovnávání. Dvoustranná p-hodnota byla < 0,0001 s hladinou 2stranné významnosti 0,002.

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

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

	Paxlovid (n = 977)	**Placebo (n = 989)**
Hospitalizace či úmrtí v souvislosti s covid-19 z jakékoliv příčiny do 28. dne		
n (%) Snížení oproti placebu[a] (95% CI), %	9 (0,9 %) -5,64 (-7,31; -3,97)	64 (6,5 %)
p-hodnota	< 0,0001	
Mortalita ze všech příčin do 28. dne, %	0	12 (1,2 %)

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

a. Odhadovaný kumulativní podíl hospitalizovaných nebo zemřelých účastníků do 28. dne byl vypočítán pro každou léčebnou skupinu pomocí Kaplanovy-Meierovy metody, kde účastníci bez hospitalizace a úmrtí do 28. dne byly cenzurovány v době přerušení studie.
b. Soubor dat byl aktualizován post-hoc po vyloučení údajů od 133 účastníků z důvodu problémů s kvalitou dle GCP.

Odhadované snížení rizika bylo -6,1 % s 95% CI (-8,2 %; -4,1 %) u účastníků, kterým byla podána dávka do 3 dnů od nástupu příznaků, a -4,6 % s 95% CI (-7,4 %; -1,8 %) v mITT1 populaci pacientů s dávkou podanou > 3 dny od nástupu příznaků.

Shodné výsledky byly pozorovány při konečné analýze v populacích mITT a mITT2. Do konečné analýzy výsledků u populace mITT bylo zařazeno celkem 1 318 účastníků. Míry příhod byly 5/671 (0,75 %) ve skupině s přípravkem Paxlovid a 44/647 (6,80 %) ve skupině s placebem.

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

	Paxlovid 300 mg/100 mg	**Placebo**
Počet pacientů	N=977	N=989
Negativní sérologie	n=475	n=497
Pacienti s hospitalizací nebo úmrtím[a] (%) Odhadovaný poměr za 28 dní [95% CI], % Odhadovaná relativní redukce vzhledem k placebu (95% CI)	8 (1,7 %) 1,72 (0,86; 3,40) -9,79 (-12,86; -6,72)	56 (11,3 %) 11,50 (8,97; 14,68)
Pozitivní sérologie	n=490	n=479
Pacienti s hospitalizací nebo úmrtím[a] (%) Odhadovaný poměr za 28 dní [95% CI], % Odhadovaná relativní redukce vzhledem k placebu (95% CI)	1 (0,2 %) 0,20 (0,03; 1,44) -1,5 (-2,70; -0,25)	8 (1,7 %) 1,68 (0,84; 3,33)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; covid-19 = onemocnění způsobené koronavirem 2019; mITT1 = modifikovaná populace intent-to-treat 1 (všichni účastníci randomizovaní ke studijní léčbě, kteří užili alespoň 1 dávku studijní terapie a kteří ve výchozím stavu nedostávali a u nichž se ani neočekávalo, že budou dostávat mAB k terapii onemocnění covid-19 a byli léčeni do ≤ 5 dnů po nástupu příznaků covid-19).
Séropozitivita byla definována v případě pozitivních výsledků v sérologickém imunotestu specifickém pro hostitelské protilátky proti virovým proteinům S nebo N.
Je uveden rozdíl mezi podíly ve 2 léčebných skupinách a jeho 95% interval spolehlivosti založený na normální aproximaci dat.
[a] hospitalizace nebo úmrtí související s infekcí covid-19 z jakýchkoli příčin.

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

Absorpce

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

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

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

Distribuce

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

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

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

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

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

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

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

Studie interakcí provedené s nirmatrelvirem/ritonavirem

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

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

Vliv na farmakokinetiku nirmatrelviru/ritonaviru byl hodnocen s itrakonazolem (inhibitorem CYP3A) a karbamazepinem (induktorem CYP3A). Poměry test/reference upraveného geometrického průměru pro AUC_{inf} a C_{max} nirmatrelviru byly 44,50 %, resp. 56,82 % po souběžném podání nirmatrelviru/ritonaviru v dávce 300 mg/100 mg s opakovanými perorálními dávkami karbamazepinu. Poměry test/reference upraveného geometrického průměru pro AUC_{tau} a C_{max} nirmatrelviru byly 138,82 %, resp. 118,57 %, když byl nirmatrelvir/ritonavir podáván souběžně s opakovanými dávkami itrakonazolu v porovnání se samostatně podávaným nirmatrelvirem/ritonavirem.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Nirmatrelvir

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

S nirmatrelvirem nebyly provedeny žádné studie kancerogenity.

Ritonavir

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Nirmatrelvir potahované tablety

Jádro tablety:
Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktózy
Sodná sůl kroskarmelózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety:
Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Červený oxid železitý (E 172)

Ritonavir potahované tablety

Jádro tablety:
Kopovidon
Sorbitan-laurát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Hydrogenfosforečnan vápenatý

Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety:
Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Hyprolóza (E 463)
Mastek (E 553b)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Polysorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC blistry obsahující 30 tablet.

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1625/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

14.12.2023

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