

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 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

Odporúčané dávkovanie 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. 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 Paxlovidom v dôsledku závažného alebo kritického ochorenia COVID-19.

Ak pacient vynechá dávku Paxlovidu 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 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ($eGFR \geq 60$ až < 90 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($eGFR \geq 30$ až < 60 ml/min) sa dávka Paxlovidu má znížiť na nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg každých 12 hodín počas 5 dní, aby sa zabránilo nadmernej expozícii (táto úprava dávkovania ešte nebola klinicky testovaná). Paxlovid sa nemá používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek [$eGFR < 30$ ml/min, vrátane pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (End Stage Renal Disease; ESRD) podstupujúcich dialýzu] (pozri časti 4.4 a 5.2).

Osobitná pozornosť u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek

Denný blister obsahuje dve samostatné časti, z ktorých každá obsahuje dve tablety nirmatrelviru a jednu tabletu ritonaviru, čo zodpovedá dennému užívaniu v štandardnej dávke.

Preto pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek majú byť upozornení na skutočnosť, že každých 12 hodín sa má užiť iba jedna tableta nirmatrelviru spolu s tabletou ritonaviru.

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 dávkovania Paxlovidu. Paxlovid sa nemá používať u pacientov so závažnou (Child-Pugh trieda C) poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Súbežná liečba s režimom liečby obsahujúcim ritonavir alebo kobicistát

Nie je potrebná úprava dávky Paxlovidu. 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 pacientov mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

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.

Paxlovid 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 koncentrácie sa spájajú so závažnými a/alebo život ohrožujúcimi reakciami.

- Antagonista alfa₁-adrenoreceptora: alfuzosín

- Liek určený na liečbu anginy pectoris: ranolazín
- Antiarytmiká: amiodarón, dronedarón, flekainid, propafenón, chinidín
- Antibiotiká: kyselina fuzidová
- Cytostatiká: neratinib, venetoklax
- Antiuratiká: kolchicín
- Antihistaminiká: terfenadín
- Antipsychotiká/neuroleptiká: klozapín, lurazidón, pimozid, 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 reductázy: lovastatín, simvastatín
 - o inhibítor mikrozomálneho triglyceridového transferového proteínu (MTTP): lomitapid
- Lieky určené na liečbu migrény: eletriptán
- 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
- Cytostatiká: apalutamid
- Antikonvulzíva: karbamazepín, fenobarbital, fenytoín
- Rastlinné prípravky: Eubovník 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 zväziť 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 zväziť multidisciplinárny prístup (napr. zapojenie lekárov a odborníkov v oblasti klinickej farmakológie).

Účinky Paxlovidu na iné lieky

Začatie liečby Paxlovidom, inhibítorm 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 sérových koncentrácií imunosupresíva 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 k nasledujúcemu:

- Klinicky významné nežiaduce reakcie, ktoré potenciálne vedú k závažným, život ohrozujúcim udalostiam alebo úmrtiu v dôsledku vyšších expozícií súčasne používaným liekom.
- Klinicky významné nežiaduce reakcie spôsobené vyššími expozíciami Paxlovidu.
- Strata terapeutického účinku Paxlovidu a možný vývoj 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 1. Pred liečbou a počas liečby Paxlovidom sa má zvážiť 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 a iné reakcie z precitlivenosti (pozri časť 4.8). Pri používaní ritonaviru, jednej zo zložiek Paxlovidu, boli hlásené prípady epidermálnej nekrolýzy a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Norvir). Ak sa objavia prejavy a príznaky klinicky signifikantnej reakcie z precitlivenosti alebo anafylaxie, okamžite ukončíte liečbu Paxlovidom a začnete s príslušnou liečbou a/alebo podpornou starostlivosťou.

Závažná porucha funkcie obličiek

Nie sú k dispozícii klinické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (vrátane pacientov s ESRD). Na základe farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2) môže užívanie Paxlovidu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek viesť k nadmernej expozícii s potenciálnou toxicitou. V tomto štádiu prebiehajúceho cieleného skúmania nebolo možné vypracovať žiadne odporúčanie týkajúce sa úpravy dávky. Paxlovid sa preto nemá používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min, vrátane pacientov s ESRD podstupujúcich hemodialýzu).

Závažná porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii farmakokinetické a klinické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Paxlovid 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 žltáčka. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa Paxlovid 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 inhibítorm HIV proteázy u jedincov s nekontrolovanou alebo nediagnostikovanou infekciou HIV-1.

Pomocné látky

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

Tablety nirmatrelviru, aj tablety ritonavíru obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, 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 používanie Paxlovidu a liekov, ktoré indukujú CYP3A môže znižovať plazmatické koncentrácie nirmatrelviru a ritonavíru a redukovať terapeutický účinok Paxlovidu.

Súbežné používanie Paxlovidu s liekom, ktorý inhibuje CYP3A4, môže zvyšovať plazmatické koncentrácie nirmatrelviru a ritonavíru.

Účinky Paxlovidu na iné lieky

Lieky, ktoré sú substrátmi CYP3A4

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) je silným inhibítorm CYP3A a zvyšuje plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP3A. Je preto kontraindikované súbežné používanie nirmatrelviru/ritonavíru 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 1). Súbežné používanie iných substrátov CYP3A4, ktoré môže viesť k potenciálne významnej interakcii (pozri tabuľku 1), 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 používanie 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 1 predstavujú sprievodný zoznam a nemajú byť považované za úplný zoznam všetkých možných liekov, ktoré sú kontraindikované alebo môžu interagovať s nirmatrelvirom/ritonavírom.

Tabuľka 1: 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).
Deriváty amfetamínu	↑amfetamín	Ritonavir užívaný ako antiretrovírusová látka pravdepodobne inhibuje CYP2D6 a v dôsledku toho sa očakáva zvýšenie koncentrácií amfetamínu a jeho derivátov. Pri súbežnom používaní týchto liekov s Paxlovidom sa odporúča starostlivé sledovanie nežiaducich účinkov.
Analgetiká	↑buprenorfín (57 %; 77 %)	Zvýšenie plazmatických hladín buprenorfínu a jeho aktívneho metabolitu nevedlo ku klinicky významným farmakodynamickým zmenám v populácii pacientov tolerujúcich opiáty. Úprava dávky buprenorfínu preto nemusí byť potrebná, keď sa tieto dva lieky používajú súbežne.
	↑fentanyl	Ritonavir používaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností inhibuje CYP3A4 a v dôsledku toho sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií fentanylu. Pri súbežnom používaní fentanylu s ritonavírom sa odporúča starostlivé sledovanie terapeutických účinkov a nežiaducich účinkov (vrátane respiračnej depresie).
	↓metadón (36 %; 38 %)	Pri súbežnom používaní s ritonavírom za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností môže byť potrebné zvýšiť dávku metadónu v dôsledku indukcie glukuronidácie. Úprava dávky sa má zväžiť na základe klinickej odpovede pacienta na liečbu metadónom.
	↓morfín	Hladiny morfínu môžu byť znížené v dôsledku indukcie glukuronidácie súbežne používaným ritonavírom

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
	<p>↑petidín</p> <p>↓piroxikam</p>	<p>za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností</p> <p>Súbežné používanie 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.</p> <p>Znížená expozícia piroxikamu z dôvodu indukcie CYP2C9 Paxlovidom.</p>
Lieky určené na liečbu anginy pectoris	↑ranolazín	V dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom sa očakáva zvýšenie koncentrácií ranolazínu. Súbežné používanie s ranolazínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Antiarytmiká	<p>↑amiodarón, ↑dronedarón, ↑flekainid, ↑propafenón, ↑chinidín</p> <p>↑digoxín</p>	<p>Súbežné používanie ritonavíru pravdepodobne vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií amiodarónu, dronedarónu, flekainidu, propafenónu a chinidínu, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p> <p>Táto interakcia môže byť spôsobená modifikáciou efluxu digoxínu sprostredkovaného pomocou P-gp ritonavírom podávaným za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností. Očakáva sa zvýšená koncentrácia digoxínu. Ak je to možné, monitorujte hladiny digoxínu a jeho bezpečnosť a účinnosť.</p>
Antiastmatiká	↓teofylín (43 %; 32 %)	Pri súbežnom používaní s ritonavírom môže byť potrebná zvýšená dávka teofylínu z dôvodu indukcie CYP1A2.
Cytostatiká	<p>↑abemaciklib</p> <p>↑afatinib</p>	<p>Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A4 ritonavírom. Je nutné vyhnúť sa súbežnému používaniu abemaciklibu a Paxlovidu. Ak je súbežné používanie považované za nevyhnutné, pozrite si SPC abemaciklibu, kde nájdete odporúčania na úpravu dávkovania. Monitorujte nežiaduce reakcie súvisiace s abemaciklibom.</p> <p>Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP) a akútnej inhibície P-gp ritonavírom. Rozsah zvýšenia AUC a C_{max} závisí od načasovania užívania ritonavíru.</p>

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
	<p>↑apalutamid</p> <p>↑ceritinib</p> <p>↑dasatinib, ↑nilotinib, ↑vinblastín, ↑vinkristín</p> <p>↑enkorafenib</p> <p>↑fostamatinib</p>	<p>Pri používaní afatinibu s liekom Paxlovid je potrebná opatrnosť (pozri SPC afatinibu). Monitorujte nežiaduce reakcie súvisiace s afatinibom.</p> <p>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 používaní s ritonavírom, čo vedie k potenciálnym závažným nežiaducim udalostiam vrátane záchvatov. Súbežné používanie Paxlovidu s apalutamidom je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p> <p>Sérové koncentrácie ceritinibu môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A a P-gp ritonavírom. Pri používaní ceritinibu s Paxlovidom je potrebná opatrnosť. Odporúčania na úpravu dávkovania nájdete v SPC ceritinibu. Monitorujte nežiaduce reakcie súvisiace s ceritinibom.</p> <p>Pri súbežnom používaní s ritonavírom sa môžu zvýšiť sérové koncentrácie, čo vedie k potenciálnemu zvýšeniu výskytu nežiaducich účinkov.</p> <p>Sérové koncentrácie enkorafenibu sa môžu zvýšiť pri súbežnom používaní s ritonavírom, čo môže zvýšiť riziko toxicity, vrátane rizika závažných nežiaducich udalostí, ako je predĺženie QT intervalu. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu enkorafenibu a ritonaviru. Ak sa predpokladá, že prínos liečby preváži riziko a je nutné použiť ritonavir, pacienti majú byť starostlivo sledovaní z hľadiska bezpečnosti.</p> <p>Súbežné používanie 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.</p>

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
	<p>↑ibrutinib</p> <p>↑neratinib</p> <p>↑venetoklax</p>	<p>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 používaniu ibrutinibu a ritonaviru. 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 možnej toxicity.</p> <p>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).</p> <p>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 pozri SPC venetoklaxu). U pacientov, ktorí dokončili fázu zvyšovania liečebnej dávky a užívajú stabilnú dennú dávku venetoklaxu, znížte dávku venetoklaxu aspoň o 75 %, ak sa užíva spolu so silnými inhibítormi CYP3A (pokyny na dávkovanie nájdete v SPC venetoklaxu).</p>
Antikoagulancia	<p>↑dabigatrán (94 %; 133 %)*</p> <p>↑rivaroxabán (153 %; 53 %)</p> <p>warfarín, ↑↓S-warfarín (9 %; 9 %), ↓↔R-warfarín (33 %)</p>	<p>Očakáva sa, že súbežné používanie s Paxlovidom zvyšuje koncentrácie dabigatránu, čo vedie k zvýšenému riziku krvácania. Znížte dávku dabigatránu alebo sa vyhnite súbežnému používaniu. Pre viac informácií pozri súhrn charakteristických vlastností dabigatránu.</p> <p>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.</p> <p>Indukcia CYP1A2 a CYP2C9 viedla k zníženiu hladín R-warfarínu, zatiaľ čo</p>

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
		pri súbežnom užívaní S-warfarínu s ritonavírom sa zaznamenal malý farmakokinetický účinok. Znížené hladiny R-warfarínu môžu viesť k zníženiu antikoagulácie, preto sa odporúča monitorovať antikoagulačné parametre, keď sa warfarín používa súbežne s ritonavírom.
Antikonvulzíva	karbamazepín*, fenobarbital, fenytoín ↓divalproex, lamotrigín, fenytoín	Karbamazepín znižuje AUC nirmatrelviru o 55 % a C _{max} nirmatrelviru o 43 %. Fenobarbital a fenytoín sú silnými induktormi CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii nirmatrelviru a ritonaviru a potenciálnej strate virologickej odpovede. Súbežné používanie karbamazepínu, fenobarbitalu a fenytoínu s Paxlovidom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Ritonavir používaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností indukuje oxidáciu prostredníctvom CYP2C9 a glukuronidáciu. V dôsledku toho sa očakáva zníženie plazmatických koncentrácií antikonvulzív. Pri súbežnom používaní týchto liekov s ritonavírom sa odporúča starostlivé sledovanie sérových hladín alebo terapeutických účinkov. Fenytoín môže znížiť sérové hladiny ritonaviru.
Antikortikosteroidy	↑ketokonazol (3,4-násobne; 55 %)	Ritonavir inhibuje metabolizmus ketokonazolu sprostredkovaný CYP3A. Z dôvodu zvýšenej incidencie gastrointestinálnych a pečenejových nežiaducich reakcií sa má zvážiť zníženie dávky ketokonazolu, keď sa používa súbežne s ritonavírom.
Antidepresíva	↑amitriptylín, fluoxetín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín	Ritonavir užívaný ako antiretrovírusová látka pravdepodobne inhibuje CYP2D6 a v dôsledku toho sa očakáva zvýšenie koncentrácií imipramínu, amitriptylínu, nortriptylínu, fluoxetínu, paroxetínu alebo sertralínu. Ak sa tieto lieky používajú súbežne s antiretrovírusovými dávkami ritonaviru, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutického účinku a nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).
Antiuratiká	↑kolchicín	Očakáva sa zvýšenie koncentrácií kolchicínu pri súbežnom používaní s ritonavírom. Život ohrozujúce a fatálne liekové interakcie boli hlásené u pacientov

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
		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 používanie glekapreviru/pibrentasviru a Paxlovidu sa neodporúča kvôli zvýšenému riziku zvýšenia ALT spojeného so zvýšenou expozíciou glekapreviru.
Antihistaminiká	<p>↑fexofenadín</p> <p>↑loratadín</p> <p>↑terfenadín</p>	<p>Ritonavir môže modifikovať eflux fexofenadínu sprostredkovaného P-gp, keď sa užíva za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností, čo vedie k zvýšeným koncentráciám fexofenadínu.</p> <p>Ritonavir užívaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností inhibuje CYP3A. V dôsledku toho sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií loratadínu. Pri súbežnom používaní loratadínu s ritonavírom sa odporúča starostlivé sledovanie terapeutického účinku a nežiaducich účinkov.</p> <p>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).</p>
Proteázové inhibítory proti HIV	<p>↑efavirenz (21 %)</p> <p>↑maravirok (161 %; 28 %)</p> <p>↓raltegravir (16 %; 1 %)</p> <p>↓zidovudín (25 %; ND)</p>	<p>Pri súbežnom používaní efavirenz s ritonavírom sa pozorovala vyššia frekvencia nežiaducich reakcií (napr. závrat, nauzea, parestézia) a laboratórnych abnormalít (zvýšené pečeňové enzýmy).</p> <p>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.</p> <p>Súbežné používanie ritonaviru a raltegraviru vedie k miernemu zníženiu hladín raltegraviru.</p> <p>Ritonavir môže indukovať glukuronidáciu zidovudínu, čo vedie k miernemu zníženiu</p>

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
		hladín zidovudínu. Zmeny dávkovania nie sú potrebné.
Antiinfektíva	<p>↓atovachón</p> <p>↑bedachilín</p> <p>↑klaritromycín (77 %; 31 %), ↓14-OH klaritromycín metabolit (100 %; 99 %)</p> <p>delamanid</p>	<p>Ritonavir užívaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností indukuje glukuronidáciu. V dôsledku toho sa očakáva zníženie plazmatických koncentrácií atovachónu. Pri súbežnom používaní atovachónu s ritonavírom sa odporúča starostlivé sledovanie sérových hladín alebo terapeutických účinkov atovachónu.</p> <p>Nie je dostupná žiadna interakčná štúdia výlučne s ritonavírom. Vzhľadom na riziko nežiaducich udalostí súvisiacich s bedachilínom je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu. Ak prínos liečby preváži riziko, súbežné používanie bedachilínu s ritonavírom sa má vykonať s opatnosťou. Odporúča sa častejšie EKG monitorovanie a monitorovanie pečeňových transamináz (pozri SPC bedachilínu).</p> <p>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).</p> <p>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 používanie delamanidu s ritonavírom považuje za nevyhnutné, odporúča sa veľmi časté monitorovanie EKG počas celého obdobia liečby Paxlovidom (pozri časť 4.4 SPC delamanidu).</p>

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
	<p>↑erytromycín, ↑itakonazol*</p> <p>↑kyselina fuzidová</p> <p>↑rifabutín (4-násobne, 2,5-násobne) ↑25-<i>O</i>-desacetyl rifabutín metabolit (38-násobne, 16-násobne)</p> <p>rifampicín</p> <p>sulfametoxazol/trimetoprim</p> <p>↓vorikonazol (39 %; 24 %)</p>	<p>Itakonazol 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 používaní erytromycínu alebo itakonazolu s ritonavírom sa odporúča starostlivé sledovanie terapeutického účinku a nežiaducich účinkov.</p> <p>Súbežné používanie s ritonavírom pravdepodobne povedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií kyseliny fuzidovej a ritonaviru, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p> <p>Vzhľadom na veľké zvýšenie AUC rifabutínu, môže byť indikované zníženie dávky rifabutínu na 150 mg 3-krát týždenne pri súbežnom používaní s ritonavírom za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností.</p> <p>Rifampicín je silný induktor CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii nirmatrelviru/ritonaviru a potenciálnej strate virologickej odpovede. Súbežné používanie rifampicínu a Paxlovidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p> <p>Úprava dávky sulfametoxazolu/trimetoprimu počas súbežnej liečby ritonavírom nie je potrebná.</p> <p>Je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu vorikonazolu a ritonaviru za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností. Pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta neodôvodňuje použitie vorikonazolu.</p>

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
Antipsychotiká	<p>↑klozapín, ↑pimozid</p> <p>↑haloperidol, ↑risperidón, ↑tioridazín</p> <p>↑lurazidón</p> <p>↑kvetiapín</p>	<p>Súbežné používanie ritonaviru pravdepodobne vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií klozapínu alebo pimozidu, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p> <p>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 používajú súbežne s antiretrovírusovými dávkami ritonaviru.</p> <p>V dôsledku inhibície CYP3A ritonavirom sa očakáva zvýšenie koncentrácií lurazidónu. Súbežné podávanie s lurazidónom je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p> <p>V dôsledku inhibície CYP3A ritonavirom sa očakáva zvýšenie koncentrácií kvetiapínu. Súbežné používanie Paxlovidu a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť toxicitu súvisiacu s kvetiapínom (pozri časť 4.3).</p>
Lieky určené na liečbu benígnej hyperplázie prostaty	↑silodozín	Súbežné používanie je kontraindikované z dôvodu možnej posturálnej hypotenzie (pozri časť 4.3).
β2-agonista (dlhodobo pôsobiaci)	↑salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4 a v dôsledku toho sa očakáva výrazné zvýšenie plazmatických koncentrácií salmeterolu. Preto sa súbežné používanie neodporúča.
Antagonisty vápnikových kanálov	<p>↑amlodipín ↑diltiazem ↑nifedipín</p> <p>↑lerkanidipín</p>	<p>Ritonavir užívaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A4 a v dôsledku toho sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií antagonistov vápnikových kanálov. Pri súbežnom používaní amlodipínu, diltiazemu alebo nifedipínu s ritonavirom sa odporúča starostlivé sledovanie terapeutických účinkov a nežiaducich účinkov.</p> <p>Je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu lerkanidipínu a Paxlovidu.</p>
Lieky určené na liečbu kardiovaskulárnych ochorení	<p>↑eplerenón</p> <p>↑ivabradín</p>	Súbežné používanie s eplerenónom je kontraindikované kvôli možnosti hyperkaliémie (pozri časť 4.3).

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
		Súbežné používanie s ivabradínom je kontraindikované z dôvodu možnej bradykardie alebo porúch vodivosti (pozri časť 4.3).
Antagonisty endotelínu	↑bosentán ↑riociguát	Súbežné používanie bosentánu a ritonaviru môže zvýšiť maximálne koncentrácie bosentánu v rovnovážnom stave (C _{max}) a plochu pod krivkou (AUC). Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A a P-gp ritonavírom. Súbežné používanie 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).
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	↑atorvastatín, fluvastatín, lovastatín, pravastatín, rosuvastatín, 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 používajú súbežne s ritonavírom užívaným ako antiretrovírusová látka 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). Metabolizmus atorvastatínu je menej závislý od CYP3A. Zatiaľ čo eliminácia rosuvastatínu nezávisí od CYP3A, pri súbežnom používaní s ritonavírom bolo hlásené zvýšenie expozície rosuvastatínu. Mechanizmus tejto interakcie nie je známy, ale môže byť

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
		<p>výsledkom inhibície transportéra. Pri použití s ritonavírom užívaným za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností alebo ako antiretrovirusovej látky sa majú používať najnižšie možné dávky atorvastatínu alebo rosuvastatínu. Metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nezávisí od CYP3A a interakcie s ritonavírom sa neočakávajú. Ak je indikovaná liečba inhibítorom HMG-CoA reductázy, odporúča sa pravastatín alebo fluvastatín.</p>
Hormonálna antikoncepcia	↓etinylestradiol (40 %; 32 %)	<p>Z dôvodu zníženia koncentrácií etinylestradiolu sa má zväziť použitie bariérových alebo iných nehormonálnych metód antikoncepcie pri súbežnom používaní ritonavíru, keď sa podáva ako antiretrovirusová látka alebo za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností. Ritonavir pravdepodobne mení profil maternicového krvácania a znižuje účinnosť kontraceptív obsahujúcich estradiol.</p>
Imunosupresíva	↑voklosporín	<p>Súbežné používanie je kontraindikované z dôvodu možnej akútnej a/alebo chronickej nefrotoxicity (pozri časť 4.3).</p>
Imunosupresíva	<p>Inhibítory kalcineurínu: ↑cyklosporín, ↑takrolimus</p> <p>Inhibítory mTOR: ↑everolimus, ↑sirolimus</p>	<p>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 používanie sa má zväziť len pri dôkladnom a pravidelnom monitorovaní sérových koncentrácií imunosupresíva, 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 pravidelne monitorovanie vykonávalo nielen počas súbežného používania 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).</p>
Lieky určené na liečbu migrény	↑eletriptán	<p>Súbežné používanie eletriptánu v priebehu menej ako 72 hodín po použití Paxlovidu je kontraindikované z dôvodu možných</p>

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
		závažných nežiaducich reakcií vrátane kardiovaskulárnych a cerebrálnych udalostí (pozri časť 4.3).
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).
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	<p>↑alprazolam (2,5-násobne, ↔)</p> <p>↑buspirón</p> <p>↑klorazepát, ↑diazepam, ↑estazolam, ↑flurazepam</p> <p>↑perorálny midazolam (1 330 %; 268 %)* a parenterálny midazolam</p>	<p>Metabolizmus alprazolamu je inhibovaný po začatí liečby ritonavírom. Opatrnosť je potrebná počas prvých niekoľkých dní, keď sa alprazolam používa súbežne s ritonavírom užívaným ako antiretrovírusová látka alebo za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností, predtým ako dôjde k indukcii metabolizmu alprazolamu.</p> <p>Ritonavir podávaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností alebo ako antiretrovírusová látka 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.</p> <p>Súbežné používanie ritonaviru pravdepodobne povedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií klorazepátu, diazepamu, estazolamu a flurazepamu, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p> <p>Midazolam sa vo veľkej miere metabolizuje prostredníctvom CYP3A4. Súbežné používanie s Paxlovidom môže spôsobiť rozsiahle zvýšenie koncentrácie midazolamu. Očakáva sa, že plazmatické koncentrácie midazolamu budú významne vyššie, keď sa midazolam užíva perorálne.</p>

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
	↑triazolam (> 20-násobne, 87 %)	<p>Preto je súbežné používanie Paxlovidu s perorálne užívaným midazolamom kontraindikované (pozri časť 4.3), zatiaľ čo pri súbežnom používaní 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 používa 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 dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac ako jedna dávka midazolamu.</p> <p>Súbežné používanie ritonaviru pravdepodobne vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií triazolamu, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
Hypnotiká	↑zolpidem (28 %; 22 %)	Zolpidem a ritonavir sa môžu používať 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 používanie 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 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,	Systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (hladiny kortizolu v plazme sa znížili o 86 %) boli hlásené u pacientov,

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
	<p>triamcinolón</p> <p>↑dexametazón</p> <p>↑prednizolón (28 %; 9 %)</p>	<p>u ktorých bol súbežne používaný 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 používanie ritonaviru užívaného ako antiretrovírusová látka alebo užívaného za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností a spomínaných glukokortikoidov neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži riziko nežiaducich systémových účinkov kortikosteroidov. Má sa zväziť 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.</p> <p>Ritonavir užívaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A a v dôsledku toho sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií dexametazónu. Pri súbežnom používaní dexametazónu s ritonavírom sa odporúča starostlivé sledovanie terapeutických účinkov a nežiaducich účinkov.</p> <p>Pri súbežnom používaní 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.</p>
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 používanie je kontraindikované z dôvodu možnej dehydratácie,

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
		hypovolémie a hyperkaliémie (pozri časť 4.3).

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

ND (Not Determined) = nestanovené.

* Výsledky štúdií liekových interakcií s Paxlovidom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Nie sú k dispozícii žiadne 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 Paxlovidom otehotnieť, a ako preventívne opatrenie ani počas 7 dní po ukončení liečby Paxlovidom.

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 Paxlovidom, a až do prvého menštruačného cyklu po ukončení liečby Paxlovidom (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, pokiaľ liečbu Paxlovidom nevyžaduje klinický stav.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Paxlovidu u dojčiacich žien.

Nie je známe, či je nirmatrelvir prítomný v materskom mlieku alebo mlieku zvierat a nie sú známe ani jeho účinky na dojčených novorodencov/dojčatá alebo účinky na tvorbu mlieka. Obmedzené zverejnené údaje uvádzajú, že ritonavir je prítomný v materskom mlieku. Informácie o účinkoch ritonaviru na dojčených novorodencov/dojčatá alebo o účinkoch na tvorbu mlieka nie sú k dispozícii. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Počas liečby Paxlovidom a ako preventívne opatrenie ešte počas 7 dní po ukončení liečby Paxlovidom sa má dojčenie prerušiť.

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 Oplyvnenie 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 %).

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

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

Nežiaduce reakcie v tabuľke 2 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 2: Nežiaduce reakcie s Paxlovidom

Trieda orgánových systémov	Katégoria frekvencie	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť vrátane pruritu a vyrážky
	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
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Zriedkavé	Malátnosť

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 Paxlovidom.

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 ľudských bronchiálnych epiteliálnych bunkách (dNHBE), primárnej ľudskej pľúcnej alveolárnej epiteliálnej bunkovej línii (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 a XBB.1.5 sa hodnotila v bunkách Vero E6-TMPRSS2 v prítomnosti inhibítora P-gp. Nirmatrelvir mal medián hodnoty EC₅₀ 83 nM (rozsah: 39 – 146 nM) voči subvariantom omikron, čo odráža ≤ 1,5-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 3 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 3: 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+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 placebom 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 nálož 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, placebom kontrolovaného skúšania fázy 2/3 u 2 010 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 kg/m²), 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 komorbidity. 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 placeba. 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 kg/m² (36 % malo BMI >30 kg/m²); 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 log₁₀ kópií/ml (2,89), 27 % účastníkov malo východiskovú vírusovú nálož > 10⁷ (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 placebom.

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

Tabuľka 4: 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 5: 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)	

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
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 placebo (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 východiskom 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.

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.

Pediatrická populácia

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 $\mu\text{g}^*\text{hod./ml}$. 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 $\mu\text{g}^*\text{hod./ml}$. 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 (2×150 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 ľudske pečenevé 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

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.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Farmakokinetika nirmatrelviru u účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa významne 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.

Interakčné štúdie vykonané s nirmatrelvirom/ritonavírom

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 ritonavírom 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) a dabigatránom (substrát P-gp). 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.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nevykonali 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 prenatálneho a postnatálneho vývinu na potkanoch. Štúdia na gravidných králikoch preukázala nežiaduci pokles fetálnej telesnej hmotnosti pri absencii významnej 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 dávku Paxlovidu.

S nirmatrelvirom sa nevykonali 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 hlodavcoch vykonaných s ritonavírom sa zaznamenala hyperplázia pigmentového epitelu sietnice a degenerácia sietnice, tento nález sa však nepozoroval u psov. Ultraštruktúralne 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 ritonavíru 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 ritonavíru 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)

Polyetylén glykol (E1521)

Červený oxid železitý (E172)

Ritonavir filmom obalené tablety

Jadro tablety:

Kopovidón

Sorbitan-laurát

Koloidný oxid kremičitý, bezvodý (E551)

Hydrogenfosforečnan vápenatý, bezvodý

Stearyl-fumarát sodný

Filmový obal:

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol (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

Blistrové karty (OPA/Al/PVC fólia) s 30 tabletami.

Paxlovid je balený v škatuliach obsahujúcich 30 tabliet rozdelených do 5 blisterových kariet s dennou dávkou.

Každá blisterová karta s dennou dávkou obsahuje 4 tablety nirmatrelviru a 2 tablety ritonaviru na rannú a večernú dávku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky 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

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 <http://www.ema.europa.eu>