

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 PF-07321332*.

Každá biela filmom obalená tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

* PF-07321332 zodpovedá zlúčenine s chemickým názvom:

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-kyano-2-((3S)-2-oxopyrolidín-3-yl)etyl)-3-((2S)-3,3-dimetyl-2-(2,2,2-trifluóracetamido)butanoyl)-6,6-dimetyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexán-2-karboxamid

Pomocné látky so známym účinkom

Každá ružová 150 mg filmom obalená tableta PF-07321332 obsahuje 176 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

PF-07321332

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 PF-07321332 (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 zahájení 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 ľahkou poruchou funkcie obličiek (eGFR \geq 60 až $<$ 90 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR \geq 30 až $<$ 60 ml/min) sa dávka Paxlovidu má znížiť na PF-07321332/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 s ťažkou poruchou funkcie obličiek [eGRF $<$ 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 ťažkou poruchou funkcie obličiek

Denný blister obsahuje dve samostatné časti, z ktorých každá obsahuje dve tablety PF-07321332 a jednu tabletu ritonaviru, čo zodpovedá dennému užívaniu v štandardnej dávke. Preto pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek majú byť upozornení na skutočnosť, že každých 12 hodín sa má užiť iba jedna tableta PF-07321332 spolu s tabletou ritonaviru.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou (Child-Pugh trieda A) alebo stredne ťažkou (Child-Pugh trieda B) poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania Paxlovidu. Paxlovid sa nemá používať u pacientov s ťažkou 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.

PF-07321332 sa musí užívať súbežne s ritonavírom. Ak sa PF-07321332 nebude užívať správnym spôsobom súbežne s ritonavírom, nebudú plazmatické hladiny PF-07321332 postačovať na dosiahnutie požadovaného terapeutického účinku.

Paxlovid sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. 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.

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

Lieky, ktoré sú silnými induktormi CYP3A, pretože signifikantne redukované plazmatické koncentrácie PF-07321332/ritonaviru sa môžu spájať s možnosťou straty virologickej odpovede a možnou rezistenciou.

Paxlovid sa nesmie začať užívať ihneď po ukončení používania niektorých z nasledujúcich liekov, z dôvodu oneskoreného vymiznutia účinku nedávno vysadených induktorov CYP3A (pozri časť 4.5).

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

- Antagonista alfa₁-adrenoreceptora: alfuzosín
- Analgetiká: petidín, propoxyfén
- Liek určený na liečbu anginy pectoris: ranolazín
- Cytostatiká: neratinib, venetoklax
- Antiarytmiká: amiodarón, bepridil, dronedarón, enkainid, flekainid, propafenón, chinidín
- Antibiotiká: kyselina fuzidová, rifampicín
- Antikonvulzíva: karbamazepín, fenobarbital, fenytoín
- Antiuratiká: kolchicín
- Antihistaminiká: astemizol, terfenadín
- Antipsychotiká/neuroleptiká: lurazidón, pimozid, klozapín, kvetiapín
- Deriváty ergotu: dihydroergotamín, ergonovín, ergotamín, metylergometrín (metylergonovín)
- Látky upravujúce motilitu gastrointestinálneho traktu: cisaprid
- Rastlinné prípravky: Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)
- Lipidy modifikujúce látky:
 - o inhibítory HMG Co-A reduktázy: lovastatín, simvastatín
 - o inhibítor mikrozomálneho triglyceridového transferového proteínu (MTTP): lomitapid
- Inhibítory PDE5: avanafil, sildenafil, vardenafil
- Sedatíva/hypnotiká: klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálny midazolam a triazolam

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko závažných nežiaducich reakcií spôsobených interakciami s inými liekmi

Zahájenie liečby Paxlovidom, inhibítorom CYP3A, u pacientov, ktorí užívajú lieky metabolizované prostredníctvom CYP3A, alebo zahájenie liečby liekmi metabolizovanými prostredníctvom CYP3A u pacientov, ktorí už užívajú Paxlovid, môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A.

Zahájenie 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 PF-07321332/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.

Ťažká porucha funkcie obličiek

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

Ťažká porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii farmakokinetické a klinické údaje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Paxlovid sa preto nemá používať u pacientov s ťažkou 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.

Riziko vývoja rezistencie HIV-1

Keďže sa PF-07321332 užíva súbežne s ritonavírom, môže existovať riziko vývoja rezistencie HIV-1 voči inhibítorm HIV proteázy u jedincov s nekontrolovanou alebo nedagnostikovanou infekciou HIV-1.

Pomocné látky

Tablety PF-07321332 obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

Tablety PF-07321332, aj tablety ritonaviru obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) je inhibítorm CYP3A a môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP3A. Lieky, ktoré sa vo veľkej miere metabolizujú prostredníctvom CYP3A a majú vysoký metabolizmus prvého prechodu, sa javia ako najcitlivejšie na veľké zvýšenia expozície, keď sa podávajú súbežne s PF-07321332/ritonavírom. Je preto kontraindikované súbežné používanie PF-07321332/ritonaviru s liekmi, ktorých klírens je silne závislý od CYP3A, a u ktorých sa zvýšené plazmatické koncentrácie spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami (pozri tabuľku 1).

Ritonavir má vysokú afinitu k niekoľkým izoformám cytochrómu P450 (CYP) a môže inhibovať oxidáciu v nasledovnom poradí: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir má tiež vysokú afinitu k P-glykoproteínu (P-gp) a môže inhibovať tento transportér. Ritonavir môže indukovať glukuronidáciu a oxidáciu prostredníctvom CYP1A2, 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.

Súbežné používanie iných substrátov CYP3A4, ktoré môže viesť k potenciálne signifikantnej interakcii (pozri tabuľku 1), sa má zvážiť len vtedy, ak prínosy prevažujú nad rizikami.

PF-07321332 a ritonavir sú substrátom pre CYP3A, a preto lieky, ktoré indukujú CYP3A, môžu znižovať plazmatické koncentrácie PF-07321332 a ritonaviru a znižovať terapeutický účinok Paxlovidu.

V rámci konzervatívneho prístupu majú byť liekové interakcie týkajúce sa ritonaviru, ktorý sa používa pri chronickej infekcii HIV (600 mg dvakrát denne, keď sa užíval pôvodne ako antiretrovírusová látka a aktuálne užívaný v dávke 100 mg dvakrát denne s antiretrovírusovými látkami na účely zlepšenia farmakokinetických vlastností) aplikované aj pre Paxlovid. Budúce výskumy môžu umožniť upraviť odporúčania týkajúce sa liekových interakcií na 5 dní trvajúcu liečbu Paxlovidom.

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 PF-07321332/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 %), ↑norbuprenorfín (33 %; 108 %)	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.
	↑petidín, ↑propoxyfén	Zvýšené plazmatické koncentrácie norpetidínu a propoxyfénu môžu viesť k závažnej respiračnej depresii alebo hematologickým abnormalitám a preto sú kontraindikované (pozri časť 4.3).
	↓piroxikam	Znížená expozícia piroxikamu z dôvodu indukcie CYP2C9 Paxlovidom.
	↑fentanyl	Ritonavir užívaný 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

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
	<p>↓metadón (36 %; 38 %)</p> <p>↓morfín</p>	<p>účinkov a nežiaducich účinkov (vrátane respiračnej depresie).</p> <p>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.</p> <p>Hladiny morfinu môžu byť znížené v dôsledku indukcie glukuronidácie súbežne používaným ritonavírom za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností</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, ↑bepidil ↑dronedarón, ↑enkainid ↑flekainid, ↑propafenón, ↑chinidín</p> <p>↑digoxín</p>	<p>Súbežné používanie ritonavíru pravdepodobne povedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií amiodarónu, bepidilu, dronedarónu, enkainidu, 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.</p>
Antiastmatiká	↓teofylín (43 %; 32 %)	Pri súbežnom používaní s ritonavírom môže byť potrebná zvýšená dávka teofylínu z dôvodu indukcie CYP1A2.
Cytostatiká	<p>↑afatinib</p> <p>↑abemaciklib</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. Pri používaní afatinibu s liekom Paxlovid je potrebná opatrnosť (pozri SPC afatinibu). Monitorujte nežiaduce reakcie súvisiace s afatinibom.</p> <p>Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A4 ritonavírom. Je nutné vyhnúť sa súbežnému používaniu abemaciklibu a Paxlovidu. Ak je spoločné</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, ↑vinkristín, ↑vinblastín</p> <p>↑enkorafenib</p> <p>↑fostamatinib</p>	<p>používanie považované za nevyhnutné, pozrite si SPC abemaciclibu, kde nájdete odporúčania na úpravu dávkovania. Monitorujte nežiaduce reakcie súvisiace s abemaciclibom.</p> <p>Apalutamid je stredne silný až silný induktor CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii PF-07321332/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 sa neodporúča.</p> <p>Sérové koncentrácie ceritinibu môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A a P-gp ritonavírom. Pri používaní ceritinibu s Paxlovidom je potrebná opatnosť. 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 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 rozpadu nádoru pri zahájení 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>
Antikoagulácia	<p>↑rivaroxabán (153 %; 53 %)</p> <p>↑vorapaxar</p> <p>warfarín, ↑↓S-warfarín (9 %; 9 %), ↓↔R-warfarín (33 %)</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 ritonaviru u pacientov užívajúcich rivaroxabán.</p> <p>Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom. Súbežné používanie vorapaxaru s Paxlovidom sa neodporúča (pozri SPC vorapaxaru).</p> <p>Indukcia CYP1A2 a CYP2C9 viedla k zníženiu hladín R-warfarínu, zatiaľ čo pri súbežnom užívaní S-warfarínu s ritonavírom sa zaznamenal malý</p>

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
		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	<p>karbamazepín, fenobarbital, fenytoín</p> <p>↓divalproex, lamotrigín, fenytoín</p>	<p>Karbamazepín, fenobarbital a fenytoín sú silnými induktormi CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii PF-07321332 a ritonavíru a potenciálnej strate virologickej odpovede. Súbežné používanie karbamazepínu, fenobarbitalu a fenytoínu s Paxlovidom je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p> <p>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 ritonavíru.</p>
Antidepresíva	<p>↑amitriptylín, fluoxetín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín</p> <p>↑dezipramín (145 %; 22 %)</p>	<p>Ritonavir užívaný ako antiretrovírusová látka pravdepodobne inhibuje CYP2D6 a v dôsledku toho sa očakáva zvýšenie koncentrácií imipramínu, amitriptylínu, nortriptylínu, fluoxetínu, paroxetínu alebo sertralínu.</p> <p>Ak sa tieto lieky používajú súbežne s antiretrovírusovými dávkami ritonavíru, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutického účinku a nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).</p> <p>AUC a C_{max} 2-hydroxy metabolitu sa znížili o 15 % a 67 % v tomto poradí. Pri súbežnom používaní s ritonavírom sa odporúča zníženie dávky dezipramínu.</p>
Antiuratiká	↑kolchicín	<p>Očakáva sa zvýšenie koncentrácií kolchicínu pri súbežnom používaní s ritonavírom. Život ohrozujúce a fatálne liekové interakcie boli hlásené u pacientov liečených kolchicínom a ritonavírom (inhibícia CYP3A4 a P-gp). Súbežné používanie kolchicínu s Paxlovidom je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
Antihistaminiká	<p>↑astemizol ↑terfenadín</p> <p>↑fexofenadín</p> <p>↑loratadín</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrácie astemizolu a terfenadínu. Tým sa zvyšuje riziko závažných arytmií spôsobených týmito liečivami, a preto je ich súbežné použitie s Paxlovidom kontraindikované (pozri časť 4.3).</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>
Antiinfektíva	<p>↑rifabutín (4-násobne, 2,5-násobne) ↑25-<i>O</i>-desacetyl rifabutín metabolit (38-násobne, 16-násobne)</p> <p>↓vorikonazol (39 %; 24 %)</p> <p>↑ketokonazol (3,4-násobne, 55 %)</p> <p>↑itakonazol^a, ↑erytromycín</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>Je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu vorikonazolu a ritonaviru za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností. Pokiaľ posúdenie pomeru prínosov/rizík pre pacienta neodôvodňuje použitie vorikonazolu.</p> <p>Ritonavir inhibuje metabolizmus ketokonazolu sprostredkovaný CYP3A. Z dôvodu zvýšenej incidencie gastrointestinálnych a pečňových nežiaducich reakcií sa má zväžiť redukcia dávky ketokonazolu, keď sa podáva súčasne s ritonavírom.</p> <p>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>

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
	<p>↓atovachón</p> <p>↑bedachilín</p> <p>delamanid</p> <p>↑klaritromycín (77 %, 31 %), ↓14-OH klaritromycín metabolit (100 %, 99 %)</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 účinkov 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>Nie je k dispozícii žiadna interakčná štúdia výlučne s ritonavírom. V interakčnej štúdii na zdravých dobrovoľníkoch, u ktorých bol delamanid 100 mg dvakrát denne používaný spolu s lopinavirom/ritonavírom 400/100 mg dvakrát denne počas 14 dní, sa expozícia metabolitu delamanidu DM-6705 zvýšila o 30 %. Vzhľadom na riziko predĺženia QTc intervalu spojeného s DM-6705, ak sa súbežné podávanie delamanidu s ritonavírom považuje za nevyhnutné, sa odporúča veľmi časté monitorovanie EKG počas celého obdobia liečby delamanidom (pozri časť 4.4 SPC delamanidu).</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 %, u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min sa má dávka znížiť o 75 %.</p>

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
	<p>sulfametoxazol/trimetoprim</p> <p>↑kyselina fuzidová</p> <p>rifampicín</p>	<p>Zmena dávky sulfametoxazolu/trimetoprimu počas súbežnej liečby ritonavírom nie je potrebná.</p> <p>Súbežné používanie s ritonavírom pravdepodobne povedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií kyseliny fuzidovej a ritonavíru, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p> <p>Rifampicín je silný induktor CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii PF-07321332/ritonavíru a potenciálnej strate virologickej odpovede. Súbežné používanie rifampicínu a Paxlovidu je 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 podávaní efavirenz s ritonavírom sa pozorovala vyššia frekvencia nežiaducich reakcií (napr. závraty, 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 ritonavíru a raltegraviru vedie k miernemu zníženiu hladín raltegraviru.</p> <p>Ritonavir môže indukovať glukuronidáciu zidovudínu, čo vedie k miernemu zníženiu hladín zidovudínu. Zmeny dávkovania nie sú potrebné.</p>
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.

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>
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	↑amlodipín ↑diltiazem ↑nifedipín	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 týchto liekov s ritonavirom sa odporúča starostlivé sledovanie terapeutických účinkov a nežiaducich účinkov.
Antagonisty endotelínu	↑bosentán ↑riociguát	<p>Súbežné používanie bosentánu a ritonaviru môže zvýšiť maximálne koncentrácie bosentánu v rovnovážnom stave (C_{max}) a plochu pod krivkou (AUC).</p> <p>Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A a P-gp ritonavirom. Súbežné používanie riociguátu s Paxlovidom sa neodporúča (pozri SPC riociguátu).</p>

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické poznámky
Deriváty ergotu	↑dihydroergotamín, ↑ergonovín, ↑ergotamín, ↑metylergometrín (metylergonovín)	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií námeľových (ergotových) derivátov, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Látky 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 PF-07321332 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 výsledkom inhibície transportéra. Pri použití s ritonavírom užívaným za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností alebo ako antiretrovírusovej 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.
Hormonálna antikoncepcia	↓etinylestradiol (40 %; 32 %)	Z dôvodu zníženia koncentrácií etinylestradiolu sa má zväziť použitie

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
		bariérových alebo iných nehormonálnych metód antikoncepcie pri súbežnom používaní ritonaviru, keď sa podáva ako antiretrovirová látka alebo za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností. Ritonavir pravdepodobne mení profil maternicového krvácania a znižuje účinnosť kontraceptív obsahujúcich estradiol.
Imunosupresíva	↑cyklosporín, ↑takrolimus, ↑everolimus	Ritonavir podávaný za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností alebo ako antiretrovirová látka inhibuje CYP3A4 a v dôsledku toho sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií cyklosporínu, takrolimu alebo everolimu. Pri súbežnom používaní týchto liekov s ritonavírom sa odporúča starostlivé sledovanie terapeutických účinkov a nežiaducich účinkov.
Látky upravujúce lipidy	↑lomitapid	Inhibítory CYP3A4 zvyšujú expozíciu lomitapidu, pričom silné inhibítory zvyšujú expozíciu približne 27-násobne. V dôsledku inhibície CYP3A4 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 %; ↔)	Súbežné používanie avanafilu s Paxlovidom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné používanie sildenafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie s ritonavírom podávaným ako antiretrovirová látka alebo za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností má byť vykonané s opatrnosťou a v žiadnom prípade dávky sildenafilu nemajú prekročiť 25 mg za 48 hodín. Súbežné používanie sildenafilu a Paxlovidu je kontraindikované u pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou (pozri časť 4.3). Súbežné používanie tadalafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie s ritonavírom podávaným ako antiretrovirová látka alebo za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností sa má vykonať opatrne pri znížených dávkach nie vyšších ako 10 mg tadalafilu každých 72 hodín spoločne so zvýšeným monitorovaním nežiaducich reakcií.

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
	↑vardenafil (49-násobok; 13-násobok)	Súbežné používanie vardenafilu a Paxlovidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Sedatíva/hypnotiká	<p>↑klorazepát, ↑diazepam, ↑estazolam, ↑flurazepam,</p> <p>↑perorálny a parenterálny midazolam</p> <p>↑triazolam (> 20-násobne, 87 %)</p> <p>↓petidín (62 %, 59 %), ↑metabolit norpetidínu (47 %, 87 %)</p>	<p>Súbežné používanie ritonaviru pravdepodobne povedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií klorazepátu, diazepam, 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. Preto sa Paxlovid nemá používať súbežne s perorálne užívaným midazolamom (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> <p>Použitie petidínu a ritonaviru je kontraindikované z dôvodu zvýšených koncentrácií metabolitu norpetidínu, ktorý má analgetickú aj stimulačnú aktivitu na CNS. Zvýšené koncentrácie norpetidínu môžu zvýšiť riziko účinkov na CNS (napr. záchvaty) (pozri časť 4.3).</p>

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
	<p>↑alprazolam (2,5-násobne, ↔)</p> <p>↑buspirón</p>	<p>Metabolizmus alprazolamu je inhibovaný po zahájení 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>
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 zahájení súbežnej liečby s ritonavírom.
Steroidy	Inhalačný, injekčný alebo intranazálny flutikazón-propionát, budezonid, triamcinolón	Systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (hladiny kortizolu v plazme sa znížili o 86 %) boli hlásené u pacientov, u ktorých bol súbežne 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

Tabuľka 1: Liekové a iné interakcie

Trieda liekov	Liek v triede (zmena AUC, zmena C _{max})	Klinické poznámky
	<p>↑dexametazón</p> <p>↑prednizolón (28 %; 9 %)</p>	<p>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 zahájení a/alebo ukončení liečby s ritonavírom.

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

Účinok iných liekov na PF-07321332

Súbežné podávanie viacnásobných perorálnych 200 mg dávok itraconazolu zvýšilo PF-07321322 AUC_{tau} a C_{max}. Podiely upravených geometrických priemerov (90 % IS) pre PF-07321322 AUC_{tau} a C_{max} boli 138,82 % (129,25 %; 149,11 %), respektíve 118,57 % (112,50 %; 124,97 %), keď sa PF-07321332/ritonavir podával súbežne s viacnásobnými dávkami itraconazolu, v porovnaní so samotným podávaním PF-07321332/ritonaviru.

Súbežné podávanie viacnásobných perorálnych 300 mg dávok karbamazepínu znížilo PF-07321332 AUC_{inf} a C_{max} . Podiely upravených geometrických priemerov pre PF-07321332 AUC_{inf} a C_{max} (90 % IS) boli 44,50 % (90 % IS: 33,77%; 58,65 %), respektíve 56,82 % (90 % IS: 47,04 %; 68,62 %) po súbežnom podávaní PF-07321332/ritonaviru 300 mg/100 mg s viacnásobnými perorálnymi dávkami karbamazepínu v porovnaní so samotným podávaním PF-07321332/ritonaviru.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní Paxlovidu u tehotných 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

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

V štúdiách embryo-fetálnej vývinovej toxicity na potkanoch a králikoch nedošlo pri žiadnej testovanej dávke k účinku na fetálnu morfológiu alebo embryo-fetálnu životaschopnosť súvisiacu s PF-07321332, hoci sa u králikov pozorovalo zníženie telesnej hmotnosti plodu (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 PF-07321332 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 (PF-07321332 a ritonavir) alebo samotného ritonaviru na fertilitu u ľudí. PF-07321332 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 (PF 07321332/ritonavir 300 mg/100 mg) užívaným každých 12 hodín počas 5 dní a počas 34 dní po poslednej dávke boli dysgeúzia (5,6 %), hnačka (3,1 %), bolesť hlavy (1,4 %) a vracanie (1,1 %).

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

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 nervového systému	Časté	Dysgeúzia, bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Menej časté	Hnačka, vracanie, nauzea* Bolesť brucha*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Zriedkavé	Malátnosť*

* Nežiaduce reakcie identifikované po uvedení lieku na trh

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: {skupina}, ATC kód: **zatiaľ nepridelený**

Mechanizmus účinku

PF-07321332 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 prekurzory, čím sa zabraňuje replikácii vírusu.

Ritonavir inhibuje metabolizmus PF-07321332 sprostredkovaný CYP3A, čím zvyšuje plazmatické koncentrácie PF-07321332.

Protivírusová aktivita

PF-07321332 vykazoval protivírusovú aktivitu proti infekcii vírusom SARS-CoV-2 v bunkách dNHBE, primárnej ľudskej pľúcnej alveolárnej epiteliálnej bunkovej línie (hodnota EC₅₀ 61,8 nM a hodnota EC₉₀ 181 nM) po 3 dňoch expozície lieku. PF-07321332 vykazoval protivírusovú aktivitu na bunkovej kultúre (s hodnotami EC₅₀ v nízkom nanomolárnom rozsahu ≤ 3 -násobok v porovnaní s USA-WA1/2020) proti izolátom SARS-CoV-2 patriacim k variantom alfa (B.1.1.7), gamma (P.1), delta (B.1.617.2) lambda (C.37), mí (B.1.621) a omikron (B.1.1.529). Variant Beta (B.1.351) bol najmenej citlivým testovaným variantom s približne 3,3-násobne zníženou citlivosťou v porovnaní s izolátom USA-WA1/2020.

Rezistencia

Pre PF-07321332 v súvislosti s vírusom SARS-CoV-2 nie sú v súčasnosti dostupné žiadne informácie o vírusovej rezistencii. Štúdie na vyhodnotenie selekcie rezistencie voči PF-07321332 so SARS-CoV-2 na bunkovej kultúre a klinické štúdie neboli ukončené. K dispozícii je len *in vitro* selekčná štúdia rezistencie s proteázou vírusu myšacej hepatitídy (MHV)-Mpro. Táto štúdia preukázala 4,4- až 5-násobné zníženie citlivosti PF-07321332 proti mutantným vírusom s 5 mutáciami (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) na MHV-Mpro po 10 pasážach v bunkovej kultúre. Význam týchto pozorovaní pre SARS-CoV-2 nie je známy.

Klinická účinnosť

Účinnosť Paxlovidu je založená na predbežnej analýze klinického skúšania EPIC-HR, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného skúšania fázy 2/3 u nehospitalizovaných symptomatických dospelých účastníkov s laboratórne potvrdenou diagnózou infekcie vírusom SARS-CoV-2. Vhodní účastníci boli vo veku 18 rokov a starší s najmenej 1 z nasledovných rizikových faktorov pre progresiu k závažnému ochoreniu: diabetes, nadváha (BMI > 25), 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 (PF-07321332 300 mg/ritonavir 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 [všetky liečené osoby s nástupom príznakov do ≤ 3 dní, ktoré vo východiskovom stave nedostávali ani sa neočakávalo, že budú dostávať monoklonálne protilátky (mAb) na liečbu ochorenia COVID-19], mITT1 analyzovanom súbore (všetky liečené osoby 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 (všetky liečené osoby s nástupom príznakov do ≤ 5 dní).

Celkovo bolo 2 246 účastníkov randomizovaných buď na užívanie Paxlovidu alebo na užívanie placebo. Vo východiskovom stave bol priemerný vek 46 rokov, pričom 13 % účastníkov malo 65 rokov a viac (3 % malo 75 rokov a viac); 51 % bolo mužov, 72 % bolo belochov, 5 % bolo černochoch a 14 % bolo Aziatov, 45 % bolo Hispáncov alebo Latinskoameričanov, 66 % účastníkov malo nástup príznakov do ≤ 3 dní od zahájenia liečby v skúšaní; 81 % malo BMI > 25 kg/m² (37 % malo BMI > 30 kg/m²); 12 % malo diabetes mellitus; menej ako 1 % populácie v skúšaní malo imunitnú nedostatočnosť, 47 % účastníkov bolo vo východiskovom stave sérologicky negatívnych a 51 % bolo sérologicky pozitívnych. Priemerná (SD) východisková vírusová nálož bola 4,63 log₁₀ kópií/ml (2,87), 26 % účastníkov malo východiskovú vírusovú nálož > 10⁷ (kópií/ml),

6,2 % 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 (98 %) väčšinou „clade“ 21J (na základe priebežnej analýzy).

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 774 účastníkov v populácii mITT. Odhadované zníženie rizika bolo -6,3 % s neupraveným 95 % IS (-9,0 %, -3,6 %) a 95 % IS (-10,61 %, -2,02 %) upraveným o multiplicitu. 2-stranná p-hodnota bola <0,0001 s hladinou obojstrannej významnosti 0,002.

Tabuľka 3 uvádza výsledky primárneho koncového ukazovateľa v mITT1 analyzovanej populácii pre kompletný dátový súbor pri ukončení finálneho skúšania.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti u nehospitalizovaných dospelých s ochorením COVID-19, ktorí vo východiskovom stave do 5 dní od nástupu príznakov nedostali liečbu monoklonálnou protilátkou proti COVID-19 (analyzovaný súbor mITT1)

	Paxlovid (N = 1 039)	Placebo (N = 1 046)
Hospitalizácia súvisiaca s ochorením COVID-19 a úmrtie z akejkoľvek príčiny počas 28 dní		
n (%)	8 (0,8 %)	66 (6,3 %)
Redukcia v porovnaní s placebom ^a [95 % IS], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Úmrtie z akejkoľvek príčiny počas 28 dní, %	0	12 (1,1 %)

Skratky: IS = interval spoľahlivosti.

- a. 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.

Odhadované zníženie rizika bolo -5,8 % s 95 % IS (-7,8 %, -3,8 %) u účastníkov, ktorí užili dávku do 3 dní od nástupu príznakov a -5,2 % s 95 % IS (-7,9 %, -2,5 %) v podskupine účastníkov mITT1, ktorí užili dávku > 3 dni od nástupu príznakov.

Vo finálnych mITT a mITT2 analyzovaných populáciách sa pozorovali konzistentné výsledky. Do mITT analyzovanej populácie bolo celkovo zahrnutých 1 379 účastníkov. Podiely udalostí boli 5/697 (0,72 %) v skupine s Paxlovidom a 44/682 (6,45 %) v skupine s placebom.

Tabuľka 4: 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 = 1 039	N = 1 046
Sérologicky negatívni	n = 487	n = 505
Pacienti, ktorí boli hospitalizovaní alebo zomreli ^a (%)	7 (1,4 %)	58 (11,5 %)
Odhadovaný podiel počas 28 dní [95 % IS], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Redukcia oproti placebu [95 % IS]	-10,25 (-13,28; -7,21)	
p-hodnota	p<0,0001	

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Sérologicky pozitívni	n = 540	n = 528
Pacienti, ktorí boli hospitalizovaní alebo zomreli ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,5 %)
Odhadovaný podiel počas 28 dní [95 % IS], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Redukcia oproti placebo [95 % IS]	-1,34 (-2,45; -0,23)	
p-hodnota	p = 0,0180	

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; mITT = modifikovaná intent-to-treat. 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 v podieloch 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.

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií 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 PF-07321332/ritonaviru sa skúmala u zdravých účastníkov.

Ritonavir sa s PF-07321332 podáva ako farmakokinetický zosilňovač za účelom zlepšenia farmakokinetických vlastností vedúcich k vyšším systémovým koncentráciám PF-07321332.

Po opakovanom podaní dávky PF-07321332/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 PF-07321332/ritonaviru 300 mg/100 mg bol po jednej dávke v ustálenom stave geometrický priemer C_{max} pre PF-07321332 2,21 µg/ml a AUC_{inf} (plocha pod krivkou) 23,01 µg*^{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 PF-07321332/ritonaviru 300 mg/100 mg bol po jednej dávke geometrický priemer C_{max} pre ritonavir 0,36 µg/ml a AUC_{inf} 3,60 µg*^{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 mierne zvýšilo expozíciu PF-07321332 (približne 15 % zvýšenie priemernej C_{max} a 1,6 % zvýšenie priemernej AUC_{last}) oproti podmienkam nalačno po podávaní suspenznej formulácie PF-07321332 súbežne s tabletami ritonaviru.

Distribúcia

V ľudskej plazme je na proteín naviazaných približne 69 % PF-07321332.

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

Biotransformácia

Štúdie *in vitro* vyhodnocujúce PF-07321332 bez súbežne podávaného ritonaviru naznačujú, že PF-07321332 sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A4. PF-07321332 v klinicky relevantných koncentráciách reverzibilne neinhibuje CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ani CYP1A2 *in vitro*. PF-07321332 nie je induktorom ani substrátom enzýmov CYP, iných ako CYP3A4, ktorých PF-07321332/ritonavir je inhibítorom. Podávanie PF-07321332 s ritonavírom inhibuje metabolizmus PF-07321332. V plazme bol nezmenený PF-07321332 jedinou pozorovanou entitou súvisiacou s liekom. V stolici a moči sa pozorovali zanedbateľné množstvá oxidatívnych metabolitov.

Štúdie *in vitro* využívajúce ľudské pečenevé mikrozómy preukázali, že cytochróm P450 3A (CYP3A) je hlavnou izoformou podieľajúcou sa na metabolizme ritonaviru, hoci aj CYP2D6 sa podieľa na vytváraní oxidačného metabolitu M-2.

Nízke dávky ritonaviru vykazovali zásadné účinky na farmakokinetiku iných inhibítorov proteázy (a iných liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4) a iné inhibítory proteázy môžu ovplyvňovať farmakokinetiku ritonaviru.

Eliminácia

Primárna cesta eliminácie PF-07321332, keď sa užíval s ritonavírom, bolo vylučovanie intaktného lieku obličkami. Z moču sa izolovalo približne 49,6 % podanej dávky PF-07321332 300 mg a zo stolice približne 35,3 %. PF-07321332 bol prevažujúcou s liekom súvisiacou entitou s malými množstvami metabolitov pochádzajúcimi z hydrolyzačných reakcií v exkrétoch. V plazme bol nezmenený PF-07321332 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

Farmakokinetika PF-07321332/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 PF-07321332 u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek vyššie o 30 %, respektíve o 24 %, u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek boli vyššie o 38 %, respektíve o 87 % a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek boli vyššie o 48 %, respektíve o 204 %.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

PK PF-07321332 u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa signifikantne nelíšila od PK zdravých účastníkov bez poruchy funkcie pečene. Upravený geometrický priemer pomeru (90 % IS) AUC_{inf} a C_{max} PF-07321332 porovnávajúci stredne ťažkú poruchu funkcie pečene (test) s normálnou funkciou pečene (referencia) bol 98,78 % (70,65 %; 138,12 %), respektíve 101,96 % (74,20 %; 140,11 %).

PF-07321332/ritonavir sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Interakčné štúdie vykonané s PF-07321332/ritonavírom

CYP3A4 mal hlavný podiel na oxidatívnom metabolizme PF-07321332, keď sa PF-07321332 testoval samostatne v humánných pečevných mikrozómoch. Ritonavir je inhibítorom CYP3A a zvyšuje plazmatické koncentrácie PF-07321332 a iných liekov, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP3A. Napriek súbežnému užívaniu s ritonavírom ako farmakokinetickým zosilňovačom môžu silné inhibítory a indukory potenciálne meniť farmakokinetiku PF-07321332.

PF-07321332 v klinicky relevantných koncentráciách reverzibilne neinhibuje CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ani CYP1A2 *in vitro*. Výsledky *in vitro* štúdie dokázali, že PF-07321332 môže indukovať CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9. Klinický význam nie je známy.

Na základe *in vitro* údajov má PF-07321332 nízky potenciál inhibovať BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 a OCT2. PF-07321332 má potenciál inhibovať MDR1, MATE1, OCT1 a OATP1B1 pri klinicky relevantných koncentráciách.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nevykonal sa žiadne predklinické štúdie bezpečnosti s PF-07321332 v kombinácii s ritonavírom.

PF-07321332

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní a štúdie genotoxicity neodhalili žiadne riziko spôsobené PF-07321332. 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 signifikantnej maternálnej toxicity. Systémová expozícia (AUC_{24}) u králikov pri maximálnej dávke bez nežiaduceho účinku na fetálnu telesnú hmotnosť sa odhadla ako približne 3-násobne vyššia ako expozícia u ľudí pri terapeutickú dávke Paxlovidu.

S PF-07321332 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 pečevných 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. Ultraštruktúrne vyšetrenie naznačuje, že uvedené zmeny sietnice môžu byť sekundárnym dôsledkom fosfolipidózy.

V klinických skúškach u ľudí sa však nedokázali zmeny oka vyvolané liečivom. Všetky zmeny na štítnej žľaze boli po vysadení ritonaviru reverzibilné. Klinické výskumy u ľudí nepreukázali žiadne klinicky významné zmeny funkčných testov štítnej žľazy.

U potkanov sa zaznamenali zmeny na obličkách, ktoré zahrňovali degeneráciu obličkových tubulov, chronický zápal a proteinúriu, čo sa však zdá byť druhovo špecifické spontánne ochorenie.

V klinických skúškach sa klinicky významné abnormality obličiek nezaznamenali.

Štúdie genotoxicity neodhalili žiadne riziko spôsobené ritonavírom. Dlhodobé štúdie karcinogenity 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

PF-07321332 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)
Polyetylénglykol (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

18 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávať v chladničke ani mrazničke.

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 PF-07321332 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

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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