

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paxlovid 150 mg + 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna růžová potahovaná tableta obsahuje PF-07321332* 150 mg.

Jedna bílá potahovaná tableta obsahuje ritonavirum 100 mg.

* PF-07321332 odpovídá látce s chemickým názvem:

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-kyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethyl)-3-((2S)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoracetamido)butanoyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2-karboxamid

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna růžová 150mg potahovaná tableta PF-07321332 obsahuje 176 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

PF-07321332

Potahovaná tableta (tableta).

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

Ritonavir

Potahovaná tableta (tableta).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 300 mg PF-07321332 (dvě 150mg tablety) se 100 mg ritonaviru (jedna 100mg tableta), vše se užívá společně perorálně každých 12 hodin po dobu 5 dnů. Přípravek Paxlovid je nutno podávat co nejdříve po stanovení diagnózy onemocnění COVID-19 a do 5 dnů od nástupu příznaků. Dokončení úplné 5denní léčebné kúry se po zahájení léčby přípravkem Paxlovid doporučuje i v případě, že pacient vyžaduje hospitalizaci kvůli závažnému nebo kritickému průběhu onemocnění COVID-19.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 60$ až < 90 ml/min) není potřeba žádná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 30$ až < 60 ml/min) je nutno dávku přípravku Paxlovid snížit na PF-07321332/ritonavir v dávce 150 mg/100 mg každých 12 hodin po dobu 5 dnů, aby se zabránilo nadměrné expozici (tato úprava dávky nebyla klinicky testována). Přípravek Paxlovid nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin [$eGFR < 30$ ml/min, včetně pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin (End Stage Renal Disease, ESRD) podstupujících hemodialýzu] (viz body 4.4 a 5.2).

Důležité upozornění pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin

Blistr určený na jeden den obsahuje dvě oddělené části, z nichž každá obsahuje dvě tablety PF-07321332 a jednu tabletu ritonaviru odpovídající dennímu podání ve standardní dávce. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin proto mají být upozorněni na skutečnost, že každých 12 hodin mají užít pouze jednu tabletu PF-07321332 spolu s jednou tabletou ritonaviru.

Porucha funkce jater

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

Souběžná léčba s terapií obsahující ritonavir nebo kobicistat

Není třeba žádná úprava dávkování přípravku Paxlovid.

Pacienti s diagnostikovanou infekcí virem lidské imunodeficience (HIV) nebo virem hepatitidy C (HCV), kteří podstupují terapii obsahující ritonavir či kobicistat, mají pokračovat v léčbě dle indikace.

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání.

PF-07321332 musí být podáván souběžně s ritonavirem. Pokud PF-07321332 nebude podáván souběžně s ritonavirem, bude to mít za následek plazmatické hladiny PF-07321332, které nebudou dostatečné k dosažení požadovaného terapeutického účinku.

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

4.3 Kontraindikace

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

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

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A a kvůli kterým významně snížené plazmatické koncentrace PF-07321332/ritonaviru mohou být spojeny s potenciálem ztráty virologické odpovědi a možné rezistence.

Podávání přípravku Paxlovid není možné zahájit bezprostředně po vysazení kteréhokoliv z následujících léčivých přípravků z důvodu doznívajícího účinku nedávno vysazeného induktoru CYP3A (viz bod 4.5).

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

- Antagonista alfa₁-adrenoreceptorů: alfuzosin
- Analgetika: pethidin, piroxikam, dextropropoxyfen
- Antianginóza: ranolazin
- Cytostatika: neratinib, venetoklax
- Antiarytmika: amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin
- Antibiotika: kyselina fusidová, rifampicin
- Antikonvulziva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- Antiuratika: kolchicin
- Antihistaminika: astemizol, terfenadin
- Antipsychotika/neuroleptika: lurasidon, pimozid, klozapin, kvetiapin
- Námelové alkaloidy: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin
- Prokinetika: cisaprid
- Rostlinné přípravky: třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)
- Přípravky upravující hladinu lipidů:
 - Inhibitory HMG Co-A reduktázy: lovastatin, simvastatin
 - Inhibitor mikrozomálního triacylglyceroly transferujícího proteinu (MTTP): lomitapid
- Inhibitory PDE5: avanafil, sildenafil, vardenafil
- Sedativa/hypnotika: klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorální midazolam a triazolam

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko závažných nežádoucích účinků z důvodu interakcí s jinými léčivými přípravky

Zahájení podávání přípravku Paxlovid, inhibitoru CYP3A, u pacientů užívajících léčivé přípravky metabolizované CYP3A nebo zahájení podávání léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A u pacientů, kteří již přípravek Paxlovid užívají, může zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A.

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

Tyto interakce mohou vést ke:

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

Viz tabulka 1, kde jsou uvedeny léčivé přípravky, které jsou kontraindikovány pro souběžné užívání s PF-07321332/ritonavirem a také potenciálně významné interakce s jinými léčivými přípravky (viz bod 4.5). Před a během léčby přípravkem Paxlovid je třeba zvážit možnost interakcí s jinými léčivými přípravky; souběžně podávané léčivé přípravky je třeba během léčby přípravkem Paxlovid kontrolovat a pacient má být sledován z hlediska nežádoucích účinků spojených se souběžně podávanými léčivými přípravky.

Těžká porucha funkce ledvin

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

Těžká porucha funkce jater

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

Hepatotoxicita

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

Riziko rozvoje rezistence HIV-1

Vzhledem k tomu, že PF-07321332 je podáván společně s ritonavirem, může u jedinců s nekontrolovanou nebo nediodagnostikovanou infekcí HIV-1 existovat riziko rozvoje rezistence HIV-1 k inhibitorům proteázy k léčbě infekce HIV.

Pomocné látky

Tablety PF-07321332 obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají léčivý tento přípravek užívat.

Každá z tablet PF-07321332 a ritonaviru obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že jsou v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) je inhibitorem CYP3A a může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou primárně metabolizovány CYP3A. Zdá se, že léčivé přípravky, které jsou rozsáhle metabolizovány CYP3A a u kterých je významný efekt prvního průchodu, jsou nejvíce náchylné k velkému nárůstu expozice při souběžném podávání s PF-

07321332/ritonavirem. Proto je kontraindikováno souběžné podávání PF-07321332/ritonaviru s léčivými přípravky, jejichž clearance vysoce závisí na CYP3A a jejichž zvýšené plazmatické koncentrace jsou spojeny se závažnými a/nebo život ohrožujícími příhodami (viz tabulka 1).

Ritonavir má vysokou afinitu k několika izoformám cytochromu P450 (CYP) a může inhibovat oxidaci v následujícím pořadí: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir má také vysokou afinitu k P-glykoproteinu (P-gp) a může tento transportér inhibovat. Ritonavir může indukovat glukuronidaci a oxidaci prostřednictvím CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, a tím zvýšit biotransformaci některých léčivých přípravků metabolizovaných těmito drahami, což může vést k snížení systémové expozice těchto léčivých přípravků, a tedy ke snížení nebo zkrácení jejich terapeutického účinku.

Souběžné podávání jiných substrátů CYP3A4, které mohou vést k potenciálně významné interakci (viz tabulka 1), má být zvažováno pouze v případě, že přínosy převáží nad riziky (viz tabulka 2).

PF-07321332 a ritonavir jsou substráty CYP3A, proto léčivé přípravky, které indukují CYP3A, mohou snížit plazmatické koncentrace PF-07321332 a ritonaviru a snížit terapeutický účinek přípravku Paxlovid.

Jako **konzervativní opatření** mají pro přípravek Paxlovid platit lékové interakce týkající se ritonaviru používaného při chronické infekci HIV (600 mg BID při původním použití jako antiretrovirotikum a 100 mg BID při souběžném použití s antiretrovirotiky k optimalizaci jejich farmakokinetiky). Budoucí výzkumy by mohly vést k úpravě doporučení týkajících se lékových interakcí při 5denní léčbě přípravkem Paxlovid.

Léčivé přípravky uvedené v tabulce 1 slouží jako vodítko a nepovažují se za úplný seznam všech možných léčivých přípravků, které mohou interagovat s PF-07321332/ritonavirem.

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
Antagonista alfa-1-adrenoreceptorů	↑Alfuzosin	Zvýšené plazmatické koncentrace alfuzosinu mohou vést k závažné hypotenzii, a je proto kontraindikován (viz bod 4.3).
Deriváty amfetaminu	↑Amfetamin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum; pravděpodobně inhibuje CYP2D6, a v důsledku toho se očekává zvýšení koncentrací amfetaminu a jeho derivátů. Pečlivé sledování nežádoucích účinků se doporučuje v případě, kdy jsou tyto léčivé přípravky podávány souběžně s přípravkem Paxlovid.
Analgetika	↑Buprenorfin (57 %, 77 %), ↑Norbuprenorfin (33 %, 108 %) ↑Pethidin, ↑Piroxikam, ↑Dextropropoxyfen	Zvýšení plazmatických koncentrací buprenorfinu a jeho aktivního metabolitu nevedlo ke klinicky významným farmakodynamickým změnám v populaci pacientů tolerujících opioidy. Úprava dávky buprenorfinu proto není nutná při společném podávání těchto dvou léků. Zvýšené plazmatické koncentrace norpethidinu, piroxikamu a dextropropoxyfenu mohou vést k závažné respirační depresi nebo hematologickým abnormalitám, a proto jsou tyto přípravky kontraindikovány (viz bod 4.3).

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
	↑Fentanyl ↑Methadon (36 %, 38 %) ↓Morfin	<p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací fentanylu. Pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků (včetně respirační deprese) se doporučuje při souběžném podávání fentanylu s ritonavirem.</p> <p>Při souběžném užívání s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky může být z důvodu indukce glukuronidace nutné zvýšení dávky methadonu. Úprava dávky má být zvažena na základě klinické odpovědi pacienta na léčbu methadonem.</p> <p>Hladiny morfinu mohou být sníženy z důvodu indukce glukuronidace souběžně užívaným ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky.</p>
Antianginóza	↑Ranolazin	Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací ranolazinu. Souběžné podávání s ranolazinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Antiarytmika	↑Amiodaron, ↑Bepidil ↑Dronedaron, ↑Enkainid ↑Flekainid, ↑Propafenon, ↑Chinidin ↑Digoxin	<p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně povede ke zvýšení plazmatických koncentrací amiodaronu, bepidilu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu a chinidinu, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Tato interakce může být způsobena modifikací P-gp zprostředkovaného efluxu digoxinu ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky.</p>
Antiastmatika	↓Theofylin (43 %, 32 %)	Zvýšená dávka theofylinu může být vyžadována při souběžném podávání s ritonavirem z důvodu indukce CYP1A2.
Cytostatika	↑Afatinib ↑Abemaciclib	<p>Koncentrace v séru mohou být zvýšeny v důsledku proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) a akutní inhibice P-gp ritonavirem. Rozsah zvýšení AUC a C_{max} závisí na načasování podávání ritonaviru. Při podávání afatinibu s přípravkem Paxlovid je třeba postupovat s opatrností (viz SmPC afatinibu). Sledujte nežádoucí účinky související s afatinibem.</p> <p>Sérové koncentrace mohou být zvýšeny kvůli inhibici CYP3A4 ritonavirem. Je nutné</p>

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
	↑Apalutamid	<p>vyvarovat se společného podávání abemaciklibu a přípravku Paxlovid. Pokud je toto souběžné podávání považováno za nevyhnutelné, viz SmPC abemaciklibu, kde naleznete doporučení pro úpravu dávkování. Sledujte nežádoucí účinky související s abemaciklibem.</p> <p>Apalutamid je středně silný až silný induktor CYP3A4, což může vést ke snížení expozice PF-07321332/ritonaviru a potenciální ztrátě virologické odpovědi. Navíc mohou být koncentrace apalutamidu v séru zvýšeny při souběžném podávání s ritonavirem, což může vést k potenciálním závažným nežádoucím příhodám včetně záchvatů. Souběžné podávání přípravku Paxlovid s apalutamidem se nedoporučuje.</p>
	↑Ceritinib	<p>Koncentrace ceritinibu v séru mohou být zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A a P-gp ritonavirem. Při podávání ceritinibu s přípravkem PAXLOVID je třeba postupovat s opatrností. Doporučení k úpravě dávkování viz SmPC ceritinibu. Sledujte nežádoucí účinky související s ceritinibem.</p>
	↑Dasatinib ↑Nilotinib ↑Vinkristin ↑Vinblastin	<p>Sérové koncentrace mohou být zvýšeny během společného podávání s ritonavirem, což může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích příhod.</p>
	↑Enkorafenib	<p>Sérové koncentrace enkorafenibu mohou být při společném podávání s ritonavirem zvýšené, což může zvyšovat riziko toxicity včetně rizika závažných nežádoucích příhod, jako je prodloužení QT intervalu.</p> <p>Je nutné vyvarovat se společného podávání enkorafenibu a ritonaviru. Pokud se má za to, že přínos převažuje nad rizikem, a musí-li se používat ritonavir, pacienti je nutné pečlivě sledovat s ohledem na bezpečnost.</p>
	↑Fostamatinib	<p>Společné podávání fostamatinibu s ritonavirem může zvýšit expozici metabolitu fostamatinibu R406, což vede k nežádoucím příhodám závislým na dávce, jako je hepatotoxicita, neutropenie, hypertenze nebo průjem. Pokud se takové účinky vyskytnou, doporučení ohledně snížení dávky viz SmPC fostamatinibu.</p>

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
	<p>↑Ibrutinib</p> <p>↑Neratinib</p> <p>↑Venetoklax</p>	<p>Sérové koncentrace ibrutinibu mohou být zvýšené kvůli inhibici CYP3A způsobené ritonavirem, což má za následek zvýšené riziko toxicity včetně rizika syndromu nádorového rozpadu. Je nutné vyvarovat se společného podávání ibrutinibu a ritonaviru. Pokud se má za to, že přínos převažuje nad rizikem, a muslí se používat ritonavir, snižte dávku ibrutinibu na 140 mg a pacienta pečlivě sledujte s ohledem na toxicitu.</p> <p>Sérové koncentrace mohou být zvýšené kvůli inhibici CYP3A4 ritonavirem. Souběžné používání neratinibu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno kvůli potenciálním závažným a/nebo život ohrožujícím účinkům včetně hepatotoxicity (viz bod 4.3).</p> <p>Koncentrace v séru mohou být zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A ritonavirem, což má za následek zvýšené riziko syndromu nádorového rozpadu na začátku léčby a během úvodní fáze nastavování dávky, a je proto kontraindikován (viz bod 4.3 a viz SmPC venetoklaxu). U pacientů, kteří dokončili úvodní fázi nastavení dávky a užívají stálou denní dávku venetoklaxu, snižte dávku venetoklaxu alespoň o 75 %, pokud je podáván se silnými inhibitory CYP3A (pokyny ohledně dávkování viz SmPC venetoklaxu).</p>
Antikoagulancia	<p>↑Rivaroxaban (153 %, 53 %)</p> <p>↑Vorapaxar</p> <p>Warfarin, ↑↓S-warfarin (9 %, 9 %), ↓↔R-warfarin (33 %)</p>	<p>Inhibice CYP3A a P-gp vede ke zvýšeným plazmatickým hladinám a farmakodynamickým účinkům rivaroxabanu, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se používání ritonaviru u pacientů užívajících rivaroxaban nedoporučuje.</p> <p>Sérové koncentrace mohou být zvýšené kvůli inhibici CYP3A ritonavirem. Souběžné podávání vorapaxaru s přípravkem Paxlovid se nedoporučuje (viz SmPC vorapaxaru).</p> <p>Indukce CYP1A2 a CYP2C9 vedla ke snížení hladin R-warfarinu, zatímco u S-warfarinu byl při souběžném podávání s ritonavirem zaznamenán malý farmakokinetický účinek. Snížené hladiny R-warfarinu mohou způsobit sníženou antikoagulaci, proto se doporučuje</p>

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
		monitorovat antikoagulační parametry při souběžném podávání warfarinu s ritonavirem.
Antikonvulziva	Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin ↓Divalproex Lamotrigin Fenytoin	Karbamazepin, fenobarbital a fenytoin jsou silné induktory CYP3A4 a to může způsobit sníženou expozici PF-07321332 a ritonaviru a potenciální ztrátu virologické odpovědi. Souběžné užívání karbamazepinu, fenobarbitalu a fenytoinu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3). Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky indukuje oxidaci prostřednictvím CYP2C9 a glukuronidaci, a proto lze očekávat snížení plazmatických koncentrací antikonvulziv. Při souběžném podávání těchto léků s ritonavirem se doporučuje pečlivé monitorování hladin v séru nebo terapeutických účinků. Fenytoin může snižovat sérové hladiny ritonaviru.
Antidepresiva	↑Amitriptylin Fluoxetin Imipramin Nortriptylin Paroxetin Sertralin ↑Desipramin (145 %, 22 %)	Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum pravděpodobně inhibuje CYP2D6, a v důsledku toho se očekává zvýšení koncentrací imipraminu, amitriptylinu, nortriptylinu, fluoxetinu, paroxetinu nebo sertralinu. Pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků se doporučuje v případě, že se tyto léčivé přípravky podávají souběžně s antiretrovirovými dávkami ritonaviru (viz bod 4.4). Hodnoty AUC a C _{max} 2-hydroxy metabolitu byly sníženy o 15 %, resp. 67 %. Při souběžném podávání s ritonavirem se doporučuje snížení dávky desipraminu.
Antiuratika	↑Kolchicin	Při souběžném podávání s ritonavirem se očekává zvýšení koncentrací kolchicinu. U pacientů léčených kolchicinem a ritonavirem (inhibice CYP3A4 a P-gp) byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce. Souběžné používání kolchicinu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Antihistaminika	↑Astemizol ↑Terfenadin ↑Fexofenadin	Zvýšené plazmatické koncentrace astemizolu a terfenadinu. Tím je zvýšeno riziko závažných arytmií, a proto je souběžné podání s přípravkem Paxlovid kontraindikováno (viz bod 4.3). Ritonavir může modifikovat vylučování fexofenadinu zprostředkované P-gp, je-li

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
	<p>↑Loratadin</p>	<p>podáván k optimalizaci farmakokinetiky, což vede ke zvýšeným koncentracím fexofenadinu.</p> <p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky inhibuje CYP3A, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací loratadinu. Pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků se doporučuje v případě, že se loratadin souběžně podává s ritonavirem.</p>
Antiinfektiva	<p>↑Rifabutin (4násobek, 2,5násobek), ↑25-<i>O</i>-desacetyl metabolit rifabutinu (38násobek, 16násobek)</p> <p>↓Vorikonazol (39 %, 24 %)</p> <p>↑Ketokonazol (3,4násobek, 55 %)</p> <p>↑Itrakonazol^a, ↑Erythromycin</p> <p>↓Atovachon</p> <p>↑Bedachilin</p>	<p>Vzhledem k velkému zvýšení AUC rifabutinu, může být při souběžném podávání s ritonavirem k optimalizaci farmakokinetiky indikováno snížení dávky rifabutinu na 150 mg 3krát týdně.</p> <p>Souběžnému podávání vorikonazolu a ritonaviru podávaného k optimalizaci farmakokinetiky je třeba se vyhnout, pokud vyhodnocení přínosu a rizika pro pacienta neodůvodňuje podávání vorikonazolu.</p> <p>Ritonavir inhibuje metabolismus ketokonazolu zprostředkovaný CYP3A. Kvůli zvýšené incidenci gastrointestinálních a hepatálních nežádoucích účinků je třeba zvážit snížení dávky ketokonazolu při souběžném podávání s ritonavirem.</p> <p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací itraconazolu a erythromycinu. Pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků se doporučuje v případě, že se erythromycin nebo itraconazol souběžně podává s ritonavirem.</p> <p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky indukuje glukuronidaci, a v důsledku toho se očekává snížení plazmatických koncentrací atovachonu. Pečlivé sledování sérových hladin nebo terapeutických účinků se doporučuje v případě, kdy je atovachon souběžně podáván s ritonavirem.</p> <p>K dispozici není žádná studie interakce pouze se samotným ritonavirem. Kvůli riziku nežádoucích příhod souvisejících s bedachilem je nutné vyhnout se souběžnému</p>

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
	<p>Delamanid</p> <p>↑Klarithromycin (77 %, 31 %), ↓14-OH metabolit klarithromycinu (100 %, 99 %)</p> <p>Sulfamethoxazol/trimethoprim</p> <p>↑Kyselina fusidová</p> <p>Rifampicin</p>	<p>podávání. Pokud přínos převáží nad rizikem, je třeba při souběžném podávání bedachilinu s ritonavirem postupovat s opatrností. Doporučuje se častější monitorování elektrokardiogramu a monitorování hladin aminotransferáz (viz SmPC bedachilinu).</p> <p>K dispozici není žádná studie interakce pouze se samotným ritonavirem. Ve studii lékových interakcí s delamanidem 100 mg podávaným dvakrát denně a lopinavirem/ritonavirem 400/100 mg podávanými dvakrát denně po dobu 14 dnů zdravým dobrovolníkům byla expozice metabolitu delamanidu DM-6705 zvýšena o 30 %. Pokud je společné podávání delamanidu s ritonavirem považováno za nezbytné, je vzhledem k riziku prodloužení QTc intervalu spojenému s DM-6705 doporučeno během celého období léčby delamanidem velmi časté monitorování EKG (viz bod 4.4 a viz SmPC delamanidu).</p> <p>Díky velkému terapeutickému oknu klarithromycinu není nutné snížení dávky u pacientů s normální funkcí ledvin. Dávky klarithromycinu vyšší než 1 g denně nemají být podávány souběžně s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky. U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutno zvážit snížení dávky klarithromycinu: u pacientů s clearance kreatininu od 30 do 60 ml/min je nutné snížit dávku o 50 %, u pacientů s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min je zapotřebí dávku snížit o 75 %.</p> <p>Změna dávky sulfamethoxazolu/trimethoprimu během souběžné podávání léčby není nezbytná.</p> <p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšení plazmatických koncentrací kyseliny fusidové i ritonaviru, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Rifampicin je silný induktor CYP3A4 a to může vést ke snížené expozici PF-07321332/ritonaviru a potenciální ztrátě virologické odpovědi. Souběžné používání rifampicinu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
Léky proti HIV	<p>↑Efavirenz (21 %)</p> <p>↑Maravirok (161 %, 28 %)</p> <p>↓Raltegravir (16 %, 1 %)</p> <p>↓Zidovudin (25 %, neurčeno)</p>	<p>Vyšší frekvence výskytu nežádoucích účinků (např. závratě, nauzea, parestezie) a abnormálních laboratorních výsledků (zvýšené hodnoty jaterních enzymů) byly pozorovány při souběžném užívání efavirenzu s ritonavirem.</p> <p>Ritonavir zvyšuje sérové hladiny maraviroku v důsledku inhibice CYP3A. Maravirok může být podáván s ritonavirem pro zvýšení expozice maraviroku. Další informace viz SmPC maraviroku.</p> <p>Souběžné podávání ritonaviru a raltegraviru má za následek mírné snížení hladin raltegraviru.</p> <p>Ritonavir může indukovat glukuronidaci zidovudinu, což způsobí mírné snížení hladin zidovudinu. Změny dávky nejsou nutné.</p>
Antivirotika proti HCV	↑Glekaprevir/pibrentasvir	Sérové koncentrace mohou být zvýšené kvůli inhibici P-gp, BCRP a OATP1B ritonavirem. Souběžné podávání glekapreviru/pibrentasviru a přípravku Paxlovid se nedoporučuje z důvodu nárůstu rizika zvýšení hladiny ALT spojené se zvýšenou expozicí glekapreviru.
Antipsychotika	<p>↑Klozapin, ↑Pimozid</p> <p>↑Haloperidol ↑Risperidon ↑Thioridazin</p> <p>↑Lurasidon</p> <p>↑Kvetiapin</p>	<p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšené plazmatické koncentrace klozapinu nebo pimozidu, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Ritonavir pravděpodobně inhibuje CYP2D6, a v důsledku toho se očekává zvýšení koncentrací haloperidolu, risperidonu a thioridazinu. Pokud jsou tyto léky podávány souběžně s ritonavirem v antiretrovirových dávkách, doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků.</p> <p>Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací lurasidonu. Souběžné podávání s lurasidonem je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací kvetiapinu. Souběžné podávání přípravku Paxlovid a kvetiapinu je</p>

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C_{max})	Klinické poznámky
		kontraindikováno, protože může zvyšovat toxicitu související s kvetiapiinem (viz bod 4.3).
Beta-2 agonisté (dlouhodobě působící)	↑Salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací salmeterolu. Proto se souběžné používání nedoporučuje.
Antagonisté kalciových kanálů	↑Amlodipin ↑Diltiazem ↑Nifedipin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací antagonistů kalciových kanálů. Pokud jsou tyto léky podávány souběžně s ritonavirem, doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků.
Antagonisté endotelinových receptorů	↑Bosentan ↑Riocigvát	Souběžné podávání bosentanu a ritonaviru může zvýšit maximální koncentrace (C _{max}) a AUC bosentanu v ustáleném stavu. Sérové koncentrace mohou být zvýšené kvůli inhibici CYP3A a P-gp ritonavirem. Souběžné podávání riocigvátu s přípravkem Paxlovid se nedoporučuje (viz SmPC riocigvátu).
Námelové deriváty	↑Dihydroergotamin ↑Ergometrin ↑Ergotamin ↑Methylegometrin	Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšení plazmatických koncentrací námelových derivátů, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Prokinetika	↑Cisaprid	Zvýšené plazmatické koncentrace cisapridu. Tím je zvýšeno riziko závažných arytmií, a proto je kontraindikováno souběžné podání s přípravkem Paxlovid (viz bod 4.3).
Rostlinné přípravky	Třezalka tečkovaná	Vzhledem k riziku snížení plazmatických koncentrací a klinického účinku PF-07321332 a ritonaviru. je souběžné podávání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (<i>Hypericum perforatum</i>) s přípravkem Paxlovid kontraindikováno (viz bod 4.3).
Inhibitory HMG Co-A reduktázy	↑Atorvastatin Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Očekává se, že inhibitory HMG-CoA reduktázy, které jsou vysoce dependentní na metabolismu CYP3A, jako jsou lovastatin a simvastatin, budou mít výrazně zvýšené plazmatické koncentrace, jsou-li podávány společně s ritonavirem podávaným jako antiretrovirotikum nebo k optimalizaci farmakokinetiky. Protože zvýšené koncentrace lovastatinu a simvastatinu mohou pacienty predisponovat k myopatiím včetně rhabdomyolýzy, je kombinace těchto léčivých přípravků s ritonavirem kontraindikována (viz bod 4.3). Metabolismus atorvastatinu je méně

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
		závislý na CYP3A. Zatímco eliminace rosuvastatinu není závislá na CYP3A, zvýšení expozice rosuvastatinu bylo hlášeno při současném podávání s ritonavirem. Mechanismus této interakce není jasný, ale může být výsledkem inhibice transportéru. Při souběžném užívání s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum má být atorvastatin nebo rosuvastatin podáván v co nejnižších možných dávkách. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A a neočekává se, že bude interagovat s ritonavirem. Pokud bude indikována léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy, doporučuje se pravastatin nebo fluvastatin.
Hormonální antikoncepce	↓Ethinylestradiol (40 %, 32 %)	Vzhledem ke snížením koncentrací ethinylestradiolu je třeba při současném užívání ritonaviru, pokud je podáván jako antiretrovirotikum nebo k optimalizaci farmakokinetiky, zvážit bariérové nebo jiné nehormonální metody antikoncepce. Ritonavir pravděpodobně mění profil děložního krvácení a snižuje účinnost antikoncepčních přípravků obsahujících estradiol.
Imunosupresiva	↑Cyklosporin ↑Takrolimus ↑Everolimus	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací cyklosporinu, takrolimu nebo everolimu. Pokud jsou tyto léky podávány současně s ritonavirem, doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků
Přípravky upravující hladinu lipidů	↑Lomitapid	Inhibitory CYP3A4 zvyšují expozici lomitapidu, přičemž silné inhibitory zvyšují expozici přibližně 27krát. Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací lomitapidu. Souběžné používání lomitapidu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz SmPC lomitapid) (viz bod 4.3).

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
Inhibitory fosfodiesterázy (PDE5)	<p>↑Avanafil (13násobek, 2,4násobek)</p> <p>↑Sildenafil (11násobek, 4násobek)</p> <p>↑Tadalafil (124 %, ↔)</p> <p>↑Vardenafil (49násobek, 13násobek)</p>	<p>Souběžné podávání avanafilu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Při současném podávání sildenafilu k léčbě erektilní dysfunkce a ritonaviru podávaného jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky je zapotřebí opatrnosti a dávky sildenafilu nemají v žádném případě přesáhnout 25 mg za 48 hodin. Souběžné podávání sildenafilu s přípravkem PAXLOVID je kontraindikováno u pacientů s plicní arteriální hypertenzí (viz bod 4.3).</p> <p>Je třeba věnovat pozornost souběžnému užití tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce a ritonaviru podávaného jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky při souběžném snížení dávek nepřekračujících 10 mg tadalafilu každých 72 hodin spolu se zvýšeným sledováním nežádoucích účinků</p> <p>Souběžné používání vardenafilu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
Sedativa/hypnotika	<p>↑Klorazepát ↑Diazepam ↑Estazolam ↑Flurazepam</p> <p>↑Perorální a parenterální midazolam</p>	<p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšené plazmatické koncentrace klorazepátu, diazepam, estazolamu a flurazepamu, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Midazolam je ve velké míře metabolizován CYP3A4. Souběžné podávání s přípravkem Paxlovid může způsobit významné zvýšení koncentrace midazolamu. Očekává se, že plazmatické koncentrace midazolamu budou významně vyšší v případě, že bude midazolam podáván perorálně. Proto se přípravek Paxlovid nemá souběžně podávat s perorálně podávaným midazolamem (viz bod 4.3), zatímco při souběžném podávání přípravku Paxlovid a parenterálního midazolamu je nutno postupovat s opatrností. Údaje ze souběžného používání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možné 3–4násobné zvýšení plazmatických koncentrací midazolamu. Pokud bude přípravek Paxlovid souběžně podáván s parenterálním midazolamem, je zapotřebí to provádět na</p>

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
	<p>↑Triazolam (> 20násobek, 87 %)</p> <p>↓Pethidin (62 %, 59 %), ↓Metabolit norpethidinu (47 %, 87 %)</p> <p>↑Alprazolam (2,5násobek, ↔)</p> <p>↑Buspiron</p>	<p>jednotkách intenzivní péče (JIP) nebo v podobném prostředí, které zajistí pečlivé klinické monitorování a odpovídající lékařskou péči v případě výskytu respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Je nutné zvážit úpravu dávky midazolamu zvláště za situace, kdy se podává více než jedna dávka midazolamu.</p> <p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšení plazmatických koncentrací triazolamu, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Používání pethidinu a ritonaviru je kontraindikováno kvůli zvýšeným koncentracím metabolitu, norpethidinu, který má jak analgetické, tak stimulační účinky na CNS. Zvýšené koncentrace norpethidinu mohou zvyšovat riziko jeho působení na CNS (např. záchvaty křečí) (viz bod 4.3).</p> <p>Po zavedení ritonaviru je metabolismus alprazolamu inhibován. Během prvních několika dnů, když je alprazolam souběžně podáván s ritonavirem dávkovaným jako antiretrovirotikum nebo k optimalizaci farmakokinetiky, se musí postupovat opatrně předtím, než dojde k indukci metabolismu alprazolamu.</p> <p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací buspironu. Pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků se doporučuje v případě, že se buspiron souběžně podává s ritonavirem.</p>
Hypnotika	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem a ritonavir mohou být podávány společně za pečlivého sledování s ohledem na nadměrné sedativní účinky.
Přípravky k odvykání kouření	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion je primárně metabolizován CYP2B6. Očekává se, že souběžné podávání bupropionu s opakovanými dávkami ritonaviru sníží hladiny bupropionu. Má se za to, že tyto účinky jsou projevem indukce metabolismu bupropionu. Nicméně, protože bylo také prokázáno, že ritonavir inhibuje CYP2B6 <i>in vitro</i> , doporučená dávka bupropionu nemá být překročena. Na rozdíl od dlouhodobého

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
		<p>podávání ritonaviru po krátkodobém podávání nízkých dávek ritonaviru (200 mg dvakrát denně po dobu 2 dní) nedošlo k žádné významné interakci s bupropionem, což naznačuje, že snížení koncentrací bupropionu mohlo začít několik dní po zahájení souběžného užívání ritonaviru..</p>
Steroidy	<p>Inhalační, injekční nebo intranazální flutikason-propionát Budesonid Triamcinolon</p> <p>↑Dexamethason</p> <p>↑Prednisolon (28 %, 9 %)</p>	<p>U pacientů léčených ritonavirem a inhalačním nebo intranazálním flutikason-propionátem byly hlášeny systémové účinky kortikosteroidů včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (byly udávány hladiny kortizolu v plazmě snížené o 86 %); podobné účinky se rovněž vyskytovaly u dalších kortikosteroidů metabolizovaných CYP3A, např. budesonidu a triamcinolonu. Proto se souběžné podávání ritonaviru dávkovaného jako antiretrovirotikum nebo k optimalizaci farmakokinetiky a těchto glukokortikoidů nedoporučuje, pokud potenciální přínos léčby nepřeváží nad rizikem systémových účinků kortikosteroidů. Je zapotřebí vzít v úvahu snížení dávky glukokortikoidů za pečlivého sledování lokálních a systémových účinků nebo přechod na glukokortikoid, který není substrátem pro CYP3A4 (např. beklometason). Navíc může být v případě vysazení glukokortikoidů vyžadováno progresivní snižování dávky během delšího období.</p> <p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky č nebo jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací dexamethasonu. Při souběžném podávání dexamethasonu s ritonavirem se doporučuje pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků.</p> <p>Při souběžném podávání prednisolonu s ritonavirem se doporučuje pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků. Hodnota AUC metabolitu prednisolonu se zvýšila o 37 % po 4 dnech a o 28 % po 14 dnech podávání spolu s ritonavirem.</p>
Substituční léčba hormony štítné žlázy	Levothyroxin	<p>Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy naznačující potenciální interakci mezi přípravky obsahujícími ritonavir a levothyroxinem. Hladina hormonu stimujícího štítnou žlázu (TSH) má být</p>

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C _{max})	Klinické poznámky
		monitorována u pacientů léčených levothyroxinem alespoň první měsíc po zahájení a/nebo ukončení léčby ritonavirem.

Zkratky: ALT = alaninaminotransferáza, AUC = plocha pod křivkou

Účinek jiných léčivých přípravků na PF-07321332

Souběžné podání opakovaných perorálních 200mg dávek itraconazolu zvýšilo AUC_{tau} a C_{max} PF-07321332. Poměry upravených geometrických průměrů (90% CI) pro AUC_{tau} a C_{max} PF-07321332 byly 138,82 % (129,25 %; 149,11 %) resp. 118,57 % (112,50 %; 124,97 %), pokud byl PF-07321332/ritonavir podán souběžně s více dávkami itraconazolu v porovnání s PF-07321332/ritonavirem podávaným samostatně.

Souběžné podání opakovaných perorálních 300mg dávek karbamazepinu snížilo AUC_{tau} a C_{max} PF-07321332. Poměry upravených geometrických průměrů (90% CI) pro AUC_{tau} a C_{max} PF-07321332 byly 44,50 % (90% CI: 33,77 %; 58,65 %) resp. 56,82 % (90% CI: 47,04 %; 68,62 %), pokud byl PF-07321332/ritonavir podán v dávce 300 mg/100 mg souběžně s opakovanými dávkami karbamazepinu v porovnání s PF-07321332/ritonavirem podávaným samostatně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

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

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Paxlovid těhotným ženám nejsou k dispozici.

U žádné dávky PF-07321332 testované ve studiích embryofetální vývojové toxicity u potkanů nebo králíků nebyl pozorován žádný vliv na morfologii plodu nebo embryofetální životaschopnost, přestože u králíků byla pozorována nižší tělesná hmotnost plodu (viz bod 5.3).

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

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

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

Kojení

Údaje o podávání přípravku Paxlovid kojícím ženám nejsou k dispozici.

Není známo, zda je PF-07321332 přítomen v lidském nebo zvířecím mateřském mléce, a nejsou ani známy jeho účinky na kojené novorozence/děti nebo účinky na tvorbu mléka. Omezené publikované údaje uvádějí, že ritonavir je přítomen v lidském mateřském mléce. Neexistují žádné informace o účincích ritonaviru na kojené novorozence/děti nebo na tvorbu mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být přerušeno během léčby přípravkem Paxlovid a jako preventivní opatření i po dobu 7 dnů od dokončení léčby přípravkem Paxlovid.

Fertilita

Údaje o vlivu podávání přípravku Paxlovid (PF-07321332 a ritonavir) nebo ritonaviru samotného na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. PF-07321332 ani ritonavir testované samostatně nevykazovaly žádné účinky na fertilitu u potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými během léčby přípravkem Paxlovid (PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg) každých 12 hodin po dobu 5 dnů a během 34 dnů po poslední dávce byly dysgeuzie (5,6 %), průjem (3,1 %), bolest hlavy (1,4 %) a zvracení (1,1 %).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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

Tabulka 2: Nežádoucí účinky přípravku Paxlovid

Třída orgánových systémů	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Časté	Dysgeuzie, bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem, zvracení

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: {skupina}, ATC kód: dosud nepřidělen

Mechanismus účinku

PF-07321332 je peptidomimetický inhibitor hlavní proteázy SARS-CoV-2 (Mpro), rovněž uváděné jako proteáza 3C-like (3CLpro) nebo proteáza nsp5. Inhibice proteázy SARS-CoV-2 Mpro činí protein neschopným zpracovávat polyproteinové prekurzory, což vede k prevenci replikace viru.

Ritonavir inhibuje metabolismus PF-07321332 zprostředkovaný CYP3A, čímž poskytuje zvýšené plazmatické koncentrace PF-07321332.

Antivirová aktivita

PF-07321332 vykazoval antivirovou aktivitu proti infekci SARS-CoV-2 buněk dNHBE, primární buněčné linii lidských plicních alveolárních epiteliálních buněk (hodnota EC₅₀ 61,8 nM a hodnota EC₉₀ 181 nM) po 3 dnech expozici léčivu. PF-07321332 vykazoval antivirovou aktivitu na buněčné kultuře (s hodnotami EC₅₀ v nízkém nanomolárním rozmezí ≤ 3násobku ve srovnání s USA-WA1/2020) proti izolátům SARS-CoV-2 patřícím k variantám alfa (B.1.1.7), gama (P.1), delta (B.1.617.2), lambda (C.37), mu (B.1.621) a omikron (B.1.1.529). Varianta beta (B.1.351) byla nejméně citlivou testovanou variantou s přibližně 43,3násobně sníženou citlivostí k izolátu USA-WA1/2020.

Rezistence

V současnosti nejsou k dispozici žádné informace o antivirové rezistenci SARS-CoV-2 k PF-07321332. Studie hodnotící selekci rezistence k PF-07321332 se SARS-CoV-2 v buněčné kultuře a klinické studie nebyly dokončeny. K dispozici je pouze selekční studie rezistence *in vitro* s proteázou (MHV)-Mpro myšího viru hepatitidy. Tato studie ukázala 4,4- až 5násobné snížení citlivosti PF-07321332 proti mutantním variantám virů s 5 mutacemi (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) v proteáze MHV1-Mpro po 10 pasážích v buněčné kultuře. Význam tohoto výsledku pro SARS-CoV-2 není znám.

Klinická účinnost

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

byli zahrnuti účastníci s nástupem symptomů onemocnění COVID-19 do ≤ 5 dnů. Ze studie byli vyloučeni jedinci s předchozí infekcí COVID-19 nebo vakcinací v anamnéze.

Účastníci byli randomizováni (1 : 1), aby dostávali přípravek Paxlovid (PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg), nebo placebo perorálně každých 12 hodin po dobu 5 dnů. Primárním cílovým parametrem účinnosti je podíl účastníků hospitalizovaných nebo zemřelých z jakékoliv příčiny související s COVID-19 do 28. dne. Analýza byla provedena v modifikovaném Intent-to-Treat analyzovaném souboru pacientů (mITT) [všichni léčeni účastníci s nástupem příznaků do ≤ 3 dnů, kteří ve výchozím stavu nedostávali a ani se u nich neočekávalo, že budou dostávat monoklonální protilátku (mAb) pro terapii onemocnění COVID-19], v souboru pacientů mITT1 (všichni léčeni účastníci s nástupem příznaků do ≤ 5 dnů, kteří ve výchozím stavu nedostávaly a u nichž se neočekávalo, že budou dostávat mAb k terapii onemocnění COVID-19), a v souboru pacientů mITT2 (všichni léčeni účastníci s nástupem příznaků do ≤ 5 dnů).

Celkem 2 246 účastníků bylo randomizováno k podávání buď přípravku Paxlovid, nebo placebo. K výchozímu stavu byl průměrný věk 46 let s 13 % účastníků ve věku 65 let a starších (3 % byla ve věku 75 let a starší); 51 % byli muži; 72 % byli běloši, 5 % byli Afroameričané a 14 % byli Asijci; 45 % byli Hispánci nebo Latinoameričané; 66 % účastníků mělo nástup příznaků do ≤ 3 dnů od zahájení studijní léčby; 81 % mělo BMI ≥ 25 kg/m² (37 % mělo BMI ≥ 30 kg/m²); 12 % mělo diabetes mellitus; méně než 1 % studijní populace mělo poruchu imunity, 47 % účastníků bylo ve výchozím stavu sérologicky negativních a 51 % bylo sérologicky pozitivních. Průměrná (SD) výchozí virová nálož byla 4,63 log₁₀ kopií/ml (2,87); 26 % účastníků mělo výchozí virovou nálož $> 10^7$ (kopií/ml); 6,2 % účastníků, kteří buď dostávali, nebo se očekávalo, že budou dostávat mAb k terapii onemocnění COVID-19 v době randomizace, bylo vyloučeno z analýz mITT a mITT1. Hlavní variantou SARS-CoV-2 v obou léčebných ramenech byla delta (98 %), nejčastěji clade 21J (dle průběžné analýzy).

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

Stanovení primární účinnosti bylo založeno na plánované průběžné analýze u 774 subjektů v populaci mITT. Odhadované snížení rizika bylo -6,3 % s neadjustovaným 95% CI (9,0 % [3,6 %) a 95% CI (-10,61 % [-2,02 %) při adjustaci pro mnohonásobná porovnávání. Dvoustranná p-hodnota byla $< 0,0001$ s hladinou 2stranné významnosti 0,002.

Tabulka 3 uvádí výsledky primárního cílového parametru v analyzované populaci mITT1 ze všech údajů k datu ukončení studie.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti u nehospitalizovaných dospělých s onemocněním COVID-19, kteří obdrželi dávku během 5 dnů od nástupu příznaků, a kteří nepodstoupili léčbu monoklonální protilátkou proti COVID-19 ve výchozím stavu (populace pacientů mITT1)

	Paxlovid (n = 1 039)	Placebo (n = 1 046)
Hospitalizace či úmrtí v souvislosti s COVID-19 z jakékoliv příčiny do 28. dne		
n (%)	8 (0,8 %)	66 (6,3 %)
Snížení oproti placebo ^a [95% CI], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Mortalita ze všech příčin do 28. dne, %	0	12 (1,1 %)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti.

- Odhadovaný kumulativní podíl hospitalizovaných nebo zemřelých účastníků do 28. dne byl vypočítán pro každou léčebnou skupinu pomocí Kaplanovy-Meierovy metody, kde subjekty bez hospitalizace a úmrtí do 28. dne byly cenzurovány v době přerušení studie.

Odhadované snížení rizika bylo -5,8 % s 95% CI (7,8 %; 3,8 %) u účastníků, kterým byla podána dávka do 3 dnů od nástupu příznaků, a -5,2 % s 95% CI (-7,9 %; -2,5 %) v mITT1 populaci pacientů s dávkou podanou > 3 dny od nástupu příznaků.

Shodné výsledky byly pozorovány při konečné analýze v populacích mITT a mITT2. Do konečné analýzy výsledků u populace mITT bylo zařazeno celkem 1 379 subjektů. Míry příhod byly 5/697 (0,72 %) ve skupině s přípravkem Paxlovid a 44/682 (6,45 %) ve skupině s placebem.

Tabulka 4: Progrese onemocnění COVID-19 (hospitalizace nebo úmrtí) do 28. dne u symptomatických dospělých se zvýšeným rizikem progrese do závažného stavu; analýza populace mITT

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Počet pacientů	N=1 039	N=1 046
Negativní sérologie	n=487	n=505
Pacienti s hospitalizací nebo úmrtím ^a (%)	7 (1,4 %)	58 (11,5 %)
Odhadovaný poměr za 28 dní [95% CI], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Relativní redukce vzhledem k placebu [95% CI]	-10,25 (-13,8; -7,21)	
p-hodnota	p<0,0001	
Pozitivní sérologie	n=540	n=528
Pacienti s hospitalizací nebo úmrtím ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,5 %)
Odhadovaný poměr za 28 dní [95% CI], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Relativní redukce vzhledem k placebu [95% CI]	-1,34 (-2,45; -0,23)	
p-hodnota	p=0,0180	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; mITT = modifikovaná populace intent-to-treat. Všichni účastníci náhodně přiřazeni ke studijní léčbě, kteří užili alespoň 1 dávku studijní terapie a kteří ve výchozím stavu nedostávali a u nichž se ani neočekávalo, že budou dostávat mAB k terapii onemocnění COVID-19 a byli léčeni do ≤ 5 dnů po nástupu příznaků COVID-19.

Séropozitivita byla definována v případě pozitivních výsledků v sérologickém imunotestu specifickém pro hostitelské protilátky proti virovým proteinům S nebo N.

Je uveden rozdíl podílů ve 2 léčebných skupinách a jeho 95% interval spolehlivosti založený na normální aproximaci dat.

^a hospitalizace nebo úmrtí související s infekcí COVID-19 z jakýchkoli příčin..

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

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika PF-07321332/ritonaviru byla hodnocena u zdravých účastníků.

Ritonavir se podává s PF-07321332 k optimalizaci farmakokinetiky, což vede k vyšším systémovým koncentracím PF-07321332.

Při opakované dávce PF-07321332/ritonaviru 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg a 500 mg/100 mg podávané dvakrát denně se zdá, že zvýšení systémové expozice v ustáleném stavu je menší než úměrné dávce. Opakovaným podáváním během 10 dnů bylo dosaženo ustáleného stavu 2. den s přibližně dvojnásobnou akumulací. Systémové expozice v den 5 byly u všech dávek podobné jako v den 10.

Absorpce

Po perorálním podání PF-07321332/ritonaviru 300 mg/100 mg v jednorázové dávce, byly geometrický průměr PF-07321332 C_{max} a AUC_{inf} v ustáleném stavu rovny 2,21 $\mu\text{g/ml}$, resp. 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Medián doby do C_{max} (t_{max}) byl 3,00 hodiny. Aritmetický průměr terminálního eliminačního poločasu byl 6,1 hodin.

Po perorálním podání PF-07321332/ritonaviru 300 mg/100 mg v jednorázové dávce byl geometrický průměr ritonaviru C_{max} a AUC_{inf} 0,36 $\mu\text{g/ml}$, resp. 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Medián doby do C_{max} (t_{max}) byl 3,98 hodiny. Aritmetický průměr terminálního eliminačního poločasu byl 6,1 hodin.

Vliv jídla na perorální absorpci

Podávání spolu s jídlem s vysokým obsahem tuku mírně zvýšilo expozici PF-07321332 (přibližně 15% zvýšení průměrné C_{max} a 1,6% zvýšení průměrné AUC_{last}) oproti stavům nalačno po podání suspenzní formy PF-07321332 podávané společně s tabletami ritonaviru.

Distribuce

Vazba PF-07321332 na proteiny v lidské plazmě je přibližně 69%.

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

Biotransformace

Studie *in vitro* hodnotící PF-07321332 bez souběžně podávaného ritonaviru naznačují, že PF-07321332 je primárně metabolizován CYP3A4. PF-07321332 v klinicky relevantních koncentracích reverzibilně neinhibuje CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 nebo CYP1A2 v prostředí *in vitro*. PF-07321332 není induktorem ani substrátem jiných enzymů CYP jiných než CYP3A, jehož je PF-07321332/ritonavir inhibítorem. Podávání PF-07321332 spolu s ritonavirem inhibuje metabolismus PF-07321332. V plazmě byl jedinou pozorovanou entitou související s lékem nezměněný PF-07321332. Méně významné oxidační metabolity byly pozorovány ve stolici a moči.

Studie *in vitro* využívající lidské jaterní mikrozomy prokázaly, že cytochrom P450 3A (CYP3A) je hlavní izoformou zapojenou do metabolismu ritonaviru, i když i CYP2D6 přispívá k tvorbě oxidačního metabolitu M–2.

Nízké dávky ritonaviru prokázaly výrazné účinky na farmakokinetiku jiných inhibitorů proteázy (a dalších produktů metabolizovaných CYP3A4) a jiné inhibitory proteázy mohou ovlivnit farmakokinetiku ritonaviru.

Eliminace

Primární cestou eliminace PF-07321332 při podávání spolu s ritonavirem byla renální exkrece intaktního léku. Přibližně 49,6 % podané dávky 300 mg PF-07321332 bylo nalezeno v moči a 35,3 % ve stolici. PF-07321332 byl převládající entitou související s lékem s malým množstvím metabolitů vznikajících hydrolytickými reakcemi v exkretch. V plazmě byl jedinou kvantifikovatelnou entitou související s lékem nezměněný PF-07321332.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetika PF-07321332/ritonaviru v závislosti na věku a pohlaví nebyla hodnocena.

Rasové či etnické skupiny

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

V porovnání se zdravými kontrolními subjekty bez poruchy funkce ledvin byly C_{max} a AUC PF-07321332 u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin o 30 % a 24 % vyšší, u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin o 38 % a 87 % vyšší a u pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin o 48 % a 204 % vyšší.

Pacienti s poruchou funkce jater

V porovnání se zdravými kontrolními subjekty bez poruchy funkce jater se farmakokinetika PF-07321332 u účastníků se středně těžkou poruchou funkce jater významně neodlišovala. Upravený poměr geometrického průměru (90% CI) AUC_{inf} a C_{max} PF-07321332 porovnávaný středně těžkou poruchou funkce jater (test) oproti normální funkci jater (reference) byl 98,78 % (70,65 %; 138,12 %), respektive 101,96 % (74,20 %; 140,11 %).

PF-07321332/ritonavir nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Studie interakcí provedené s PF-07321332/ritonavirem

CYP3A4 měl hlavní roli v oxidativním metabolismu PF-07321332, když byl PF-07321332 testován samostatně v lidských jaterních mikrozomech. Ritonavir je inhibitorem CYP3A a zvyšuje plazmatické koncentrace PF-07321332 a jiných léků, které jsou primárně metabolizovány CYP3A. Navzdory souběžnému podávání s ritonavirem k optimalizaci farmakokinetiky existuje potenciál pro silné inhibitory a induktory měnit farmakokinetiku PF-07321332.

PF-07321332 v klinicky relevantních koncentracích reverzibilně neinhibuje CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 nebo CYP1A2 *in vitro*. Výsledky studie *in vitro* prokázaly, že PF-07321332 může být induktorem CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9. Klinický význam není znám. Na základě údajů získaných *in vitro* má PF-07321332 nízký potenciál inhibovat BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 a OCT2. PF-07321332 v klinicky relevantních koncentracích má potenciál inhibovat MDR1, MATE1, OCT1 a OATP1B1

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné studie bezpečnosti s PF-07321332 v kombinaci s ritonavirem.

PF-07321332

Studie toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné riziko způsobené PF-07321332. Ve studiích fertility a embryofetálního vývoje u potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Studie u březích králíků prokázala nepříznivý pokles tělesné hmotnosti plodu při absenci významné toxicity pro matku. Odhaduje se, že systémová expozice (AUC_{24}) u králíků při maximální dávce bez nežádoucího účinku na tělesnou hmotnost plodu je přibližně 3krát vyšší než expozice u lidí při doporučené terapeutické dávce přípravku Paxlovid.

S PF-07321332 nebyly provedeny žádné studie kancerogenity.

Ritonavir

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

PF-07321332 potahované tablety

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza

Monohydrát laktózy

Sodná sůl kroskarmelózy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (E 1521)

Červený oxid železitý (E 172)

Ritonavir potahované tablety

Jádro tablety:

Kopovidon

Sorbitan-laurát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Hydrogenfosforečnan vápenatý
Natrium-stearyl-fumarát

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC blistry obsahující 30 tablet.

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

Jeden denní blister obsahuje 4 tablety PF-07321332 a 2 tablety ritonaviru pro denní a večerní dávku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1625/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. leden 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. leden 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>, a na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv <https://www.sukl.cz/>.