

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paxlovid 150 mg + 100 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna růžová potahovaná tableta obsahuje 150 mg nirmatrelviru.

Jedna bílá potahovaná tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

### Pomocné látky se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

### Nirmatrelvir

Potahovaná tableta (tableta).

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

### Ritonavir

Potahovaná tableta (tableta).

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

Dokončení úplné 5denní léčebné kúry se po zahájení léčby přípravkem Paxlovid doporučuje i v případě, že pacient vyžaduje hospitalizaci kvůli závažnému nebo kritickému průběhu onemocnění covid-19.

Pokud pacient neužije dávku přípravku Paxlovid do 8 hodin od doby, kdy se obvykle užívá, má ji užít

co nejdříve a dál pokračovat podle normálního dávkovacího schématu. Pokud pacient neužije dávku během více než 8 hodin, nemá vynechanou dávku užít a místo toho musí užít další dávku v obvykle plánovanou dobu. Pacient nemá dávku zdvojnásobovat, aby nahradil vynechanou dávku.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### **Důležité upozornění pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin**

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Souběžná léčba s terapií obsahující ritonavir nebo kobicistat*

Není třeba žádná úprava dávkování přípravku Paxlovid.

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

#### *Pediatrická populace*

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

### Způsob podání

Perorální podání.

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

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

- Antagonista alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptorů: alfuzosin
- Antianginóza: ranolazin
- Antiarytmika: dronedaron, propafenon, chinidin
- Cytostatika: neratinib, venetoklax
- Antiuratika: kolchicin
- Antihistaminika: terfenadin
- Antipsychotika/neuroleptika: lurasidon, pimozid, kvetiapin
- Léčivé přípravky k léčbě benigní hyperplazie prostaty: silodosin
- Kardiovaskulární léčivé přípravky: eplerenon, ivabradin
- Námelové alkaloidy: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin
- Prokinetika: cisaprid
- Imunosupresiva: voklosporin
- Přípravky upravující hladinu lipidů:
  - Inhibitory HMG Co-A reduktázy: lovastatin, simvastatin
  - Inhibitor mikrozomálního triacylglyceroly transferujícího proteinu (MTTP): lomitapid
- Antimigrenika: eletriptan
- Antagonisté mineralokortikoidních receptorů: finerenon
- Antagonisté opioidů: naloxegol
- Inhibitory PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedativa/hypnotika: klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorální midazolam a triazolam
- Antagonisté receptorů pro vazopresin: tolvaptan

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

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

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

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Riziko závažných nežádoucích účinků z důvodu interakcí s jinými léčivými přípravky

Řešení lékových interakcí (DDI, drug-drug interactions) u vysoce rizikových pacientů s onemocněním covid-19, kteří dostávají několik souběžně podávaných léků, může být složité a vyžadovat důkladné pochopení povahy a závažnosti interakce se všemi souběžně podávanými léky. U některých pacientů je, co se týče řešení DDI, třeba zvážit multidisciplinární přístup (např. zahrnující lékaře nebo specialisty v klinické farmakologii), zejména pokud jsou souběžně podávány léky vysazené, jejich dávkování je sníženo nebo pokud je nezbytné sledování nežádoucích účinků.

##### *Účinky přípravku Paxlovid na jiné léčivé přípravky*

Zahájení podávání přípravku Paxlovid, inhibitoru CYP3A, u pacientů užívajících léčivé přípravky metabolizované CYP3A nebo zahájení podávání léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A

u pacientů, kteří již přípravek Paxlovid užívají, může zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A (viz bod 4.5).

#### *Souběžné podávání přípravku Paxlovid s inhibitory kalcineurinu a inhibitory mTOR*

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

#### *Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Paxlovid*

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

Tyto interakce mohou vést ke:

- klinicky významným nežádoucím účinkům, které mohou vést k závažným, život ohrožujícím nebo fatálním příhodám v důsledku vyšších 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 nirmatrelvirem/ritonavirem a také potenciálně významné interakce s jinými léčivými přípravky (viz bod 4.5). Před a během léčby přípravkem Paxlovid je třeba zvážit možnost interakcí s jinými léčivými přípravky; souběžně podávané léčivé přípravky je třeba během léčby přípravkem Paxlovid kontrolovat a pacient má být sledován z hlediska nežádoucích účinků spojených se souběžně podávanými léčivými přípravky.

#### Hypersenzitivní reakce

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

#### 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.

#### Zvýšení krevního tlaku

Během léčby přípravkem Paxlovid byly hlášeny případy hypertenze, obvykle nezávažné a přechodné.

Zvláštní pozornost včetně pravidelného monitorování krevního tlaku je nutno věnovat zejména starším pacientům, protože u nich existuje vyšší riziko výskytu závažných komplikací hypertenze.

#### Riziko rozvoje rezistence HIV-1

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

#### Pomocné látky

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

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

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Účinek jiných léčivých přípravků na přípravek Paxlovid

Nirmatrelvir a ritonavir jsou substráty CYP3A.

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

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

#### Účinky přípravku Paxlovid na jiné léčivé přípravky

##### *Léčivé přípravky, které jsou substráty CYP3A4*

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

##### *Léčivé přípravky, které jsou substráty CYP2D6*

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

##### *Léčivé přípravky, které jsou substráty P-glykoproteinu*

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

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

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

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

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

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

<b>Třída léčivých přípravků</b>	<b>Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C<sub>max</sub>)</b>	<b>Klinické poznámky</b>
Antagonista alfa-1-adrenoreceptorů	↑Alfuzosin	Zvýšené plazmatické koncentrace alfuzosinu mohou vést k závažné hypotenzi, a je proto kontraindikován (viz bod 4.3).
	↑Tamsulosin	Tamsulosin je ve velké míře metabolizován především pomocí CYP3A4 a CYP2D6, které jsou oba inhibovány ritonavirem. Vyvarujte se souběžného podávání s přípravkem Paxlovid.
Deriváty amfetaminu	↑Amfetamin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum; pravděpodobně inhibuje CYP2D6, a v důsledku toho se očekává zvýšení koncentrací amfetaminu a jeho derivátů. Pečlivé sledování nežádoucích účinků se doporučuje v případě, kdy jsou tyto léčivé přípravky podávány souběžně s přípravkem Paxlovid.
Analgetika	↑Buprenorfin (57 %, 77 %)	Zvýšení plazmatických koncentrací buprenorfinu a jeho aktivního metabolitu nevedlo ke klinicky významným farmakodynamickým změnám v populaci pacientů tolerujících opioidy. Úprava dávky buprenorfinu proto není nutná při společném podávání těchto dvou léků.
	↑Fentanyl ↑Oxykodon	Ritonavir inhibuje CYP3A4 a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací těchto narkotických analgetik. Pokud je souběžné podávání s přípravkem Paxlovid nezbytné, zvažte snížení dávky těchto narkotických analgetik. Doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků (včetně respirační deprese). Více informací naleznete v SmPC jednotlivých přípravků.
	↓Methadon (36 %, 38 %)	Při souběžném užívání s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky může být z důvodu indukce glukuronidace nutné zvýšení dávky methadonu. Úprava dávky má být

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C <sub>max</sub> )	Klinické poznámky
	<p>↓Morfin</p> <p>↑Pethidin</p> <p>↓Piroxikam</p>	<p>zvážena 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> <p>Souběžné podávání může vést ke zvýšení nebo prodloužení účinků opioidů. Pokud je souběžné podávání nezbytné, zvažte snížení dávky pethidinu. Sledujte, zda nedochází k respirační depresi nebo sedaci.</p> <p>Snížená expozice piroxikamu kvůli indukci CYP2C9 přípravkem Paxlovid.</p>
Antianginóza	↑Ranolazin	<p>Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací ranolazinu. Souběžné podávání s ranolazinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
Antiarytmika	<p>↑Amiodaron</p> <p>↑Flekainid</p> <p>↑Digoxin</p> <p>↑Disopyramid</p> <p>↑Dronedaron,</p> <p>↑Propafenon,</p> <p>↑Chinidin</p>	<p>Vzhledem k riziku významného zvýšení expozice amiodaronu nebo flekainidu a s tím souvisejících nežádoucích účinků, je nutné vyvarovat se souběžného podávání těchto léků, pokud není možno po multidisciplinární konzultaci souběžné podání ošetřit.</p> <p>Tato interakce může být způsobena modifikací P-gp zprostředkovaného efluxu digoxinu ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky. Očekává se, že léková koncentrace digoxinu stoupne. Monitorujte hladiny digoxinu, je-li to možné, a bezpečnost a účinnost digoxinu.</p> <p>Ritonavir může zvýšit plazmatické koncentrace disopyramidu, což by mohlo způsobit zvýšení rizika nežádoucích účinků, jako jsou srdeční arytmie. Musí se postupovat opatrně, a pokud je to možné, doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací disopyramidu.</p> <p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně povede ke zvýšení plazmatických koncentrací dronedaronu, propafenonu a chinidinu, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
Antiastmatika	↓Theofylin (43 %, 32 %)	<p>Zvýšená dávka theofylinu může být vyžadována při souběžném podávání s ritonavirem z důvodu indukce CYP1A2.</p>



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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C <sub>max</sub> )	Klinické poznámky
Cytostatika	↑Abemaciclib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny kvůli inhibici CYP3A4 ritonavirem. Je nutné vyvarovat se souběžného podávání abemaciclibu a přípravku Paxlovid. Pokud je toto souběžné podávání považováno za nevyhnutelné, viz SmPC abemaciclibu, kde naleznete doporučení pro úpravu dávkování. Sledujte nežádoucí účinky související s abemaciclibem.
	↑Afatinib	Koncentrace v séru mohou být zvýšeny v důsledku proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) a akutní inhibice P-gp ritonavirem. Rozsah zvýšení AUC a C <sub>max</sub> závisí na načasování podávání ritonaviru. Při podávání afatinibu s přípravkem Paxlovid je třeba postupovat s opatrností (viz SmPC afatinibu). Sledujte nežádoucí účinky související s afatinibem.
	↑Apalutamid	Apalutamid je středně silný až silný induktor CYP3A4, což může vést ke snížení expozice nirmatrelviru/ritonaviru a potenciální ztrátě virologické odpovědi. Navíc mohou být koncentrace apalutamidu v séru zvýšeny při souběžném podávání s ritonavirem, což může vést k potenciálním závažným nežádoucím příhodám včetně záchvatů. Souběžné podávání přípravku Paxlovid s apalutamidem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
	↑Ceritinib	Koncentrace ceritinibu v séru mohou být zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A a P-gp ritonavirem. Při podávání ceritinibu s přípravkem PAXLOVID je třeba postupovat s opatrností. Doporučení k úpravě dávkování viz SmPC ceritinibu. Sledujte nežádoucí účinky související s ceritinibem.
	↑Dasatinib ↑Nilotinib ↑Vinblastin ↑Vinkristin  ↑Enkorafenib ↑Ivosidenib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny během společného podávání s ritonavirem, což může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích příhod.  Sérové koncentrace enkorafenibu nebo ivosidenibu mohou být při společném podávání s ritonavirem zvýšené, což může zvyšovat riziko toxicity včetně rizika závažných nežádoucích příhod, jako je prodloužení QT intervalu.

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C <sub>max</sub> )	Klinické poznámky
	<p>↑Fostamatinib</p> <p>↑Ibrutinib</p> <p>↑Neratinib</p> <p>↑Venetoklax</p>	<p>Vyvarujte se souběžného podávání enkorafenibu nebo ivosidenibu. Pokud se má za to, že přínos převažuje nad rizikem, a musí-li se používat ritonavir, pacienty je nutné pečlivě sledovat s ohledem na bezpečnost.</p> <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> <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 musí-li 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	↑Apixaban	Kombinované inhibitory P-gp a silné inhibitory CYP3A4 zvyšují hladiny apixabanu v krvi a zvyšují riziko krvácení.

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C <sub>max</sub> )	Klinické poznámky
	<p>↑Dabigatran (94 %, 133 %)*</p> <p>↑Rivaroxaban (153 %, 53 %)</p> <p>Warfarin,            ↑↓S-warfarin (9 %, 9 %),            ↓↔R-warfarin (33 %)</p>	<p>Doporučení ohledně dávkování při souběžném podávání apixabanu s přípravkem Paxlovid závisí na dávce apixabanu. Více informací naleznete v SmPC apixabanu.</p> <p>Očekává se, že souběžné podávání přípravku Paxlovid zvyšuje koncentrace dabigatranu, což vede ke zvýšení rizika krvácení. Snižte dávku dabigatranu nebo se vyvarujte jeho souběžnému používání. Více informací naleznete v SmPC dabigatranu.</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 přípravku Paxlovid u pacientů užívajících rivaroxaban nedoporučuje.</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 monitorovat antikoagulační parametry při souběžném podávání warfarinu s ritonavirem.</p>
Antikonvulziva	<p>Karbamazepin*            Fenobarbital            Fenytoin            Primidon</p> <p>↑Klonazepam</p> <p>↓Divalproex            Lamotrigin</p>	<p>Karbamazepin snižuje AUC nirmatrelviru o 55 % a C<sub>max</sub> nirmatrelviru o 43 %. Fenobarbital, fenytoin a primidon jsou silné induktory CYP3A4 a to může způsobit sníženou expozici nirmatrelviru a ritonaviru a potenciální ztrátu virologické odpovědi. Souběžné užívání karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu a primidonu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Při souběžném podávání s přípravkem Paxlovid může být nutné snížit dávku klonazepamu a doporučuje se klinické monitorování.</p> <p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky indukuje oxidaci prostřednictvím CYP2C9 a glukuronidaci, a proto lze očekávat snížení plazmatických</p>

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C <sub>max</sub> )	Klinické poznámky
		koncentrací antikonvulziv. Při souběžném podávání těchto léků s ritonavirem se doporučuje pečlivé monitorování hladin v séru nebo terapeutických účinků.
Antikortikosteroidy	↑Ketokonazol (3,4násobek, 55%)	Ritonavir inhibuje metabolismus ketokonazolu zprostředkovaný CYP3A. Kvůli zvýšené incidenci gastrointestinálních a hepatálních nežádoucích účinků je třeba zvážit snížení dávky ketokonazolu při souběžném podávání s ritonavirem.
Antidepresiva	↑Amitriptylin Fluoxetin Imipramin Nortriptylin Paroxetin Sertralin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum pravděpodobně inhibuje CYP2D6, a v důsledku toho se očekává zvýšení koncentrací imipraminu, amitriptylinu, nortriptylinu, fluoxetinu, paroxetinu nebo sertralinu. Pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků se doporučuje v případě, že se tyto léčivé přípravky podávají souběžně s antiretrovirovými dávkami ritonaviru.
Antiuratika	↑Kolchicin	Při souběžném podávání s ritonavirem se očekává zvýšení koncentrací kolchicinu. U pacientů léčených kolchicinem a ritonavirem (inhibice CYP3A4 a P-gp) byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce. Souběžné používání kolchicinu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Antivirotika proti HCV	↑Glekaprevir/pibrentasvir  ↑Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny 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.  Sérové koncentrace mohou být zvýšeny kvůli inhibici OATP1B ritonavirem. Souběžné podávání sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru a přípravku Paxlovid se nedoporučuje. Více informací naleznete v SmPC přípravků obsahujících sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
Antihistaminika	↑Fexofenadin  ↑Loratadin	Ritonavir může modifikovat vylučování fexofenadinu zprostředkované P-gp, je-li podáván k optimalizaci farmakokinetiky, což vede ke zvýšeným koncentracím fexofenadinu.

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C <sub>max</sub> )	Klinické poznámky
	↑Terfenadin	<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> <p>Zvýšené plazmatické koncentrace terfenadinu. Vzhledem ke zvýšenému riziku závažných arytmií způsobených touto látkou je proto souběžné podání s přípravkem Paxlovid kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
Léky proti HIV	<p>↑Biktegravir/ ↔emtricitabin/ ↑tenofovir</p> <p>↑Efavirenz (21 %)</p> <p>↑Maravirok (161 %, 28 %)</p> <p>↓Raltegravir (16 %, 1 %)</p> <p>↓Zidovudin (25 %, neurčeno)</p>	<p>Ritonavir může významně zvýšit plazmatické koncentrace biktegraviru inhibicí CYP3A. Očekává se, že ritonavir zvýší absorpci tenofovir-alafenamidu inhibicí P-gp, čímž zvýší systémovou koncentraci tenofoviru.</p> <p>Vyšší frekvence výskytu nežádoucích účinků (např. závratě, nauzea, parestezie) a abnormálních laboratorních výsledků (zvýšené hodnoty jaterních enzymů) byly pozorovány při souběžném užívání efavirenu 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>
Antiinfektiva	↓Atovachon	<p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky indukuje glukuronidaci, a v důsledku toho se očekává snížení plazmatických koncentrací atovachonu. Při souběžném podávání atovachonu s ritonavirem se doporučuje pečlivé monitorování sérových hladin nebo terapeutických účinků.</p>

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C <sub>max</sub> )	Klinické poznámky
	<p>↑Bedachilin</p> <p>↑Klarithromycin (77 %, 31 %), ↓14-OH metabolit klarithromycinu (100 %, 99 %)</p> <p>Delamanid</p> <p>↑Erythromycin, ↑Itrakonazol*</p>	<p>K dispozici není žádná studie interakcí pouze se samotným ritonavirem. V důsledku rizika bedachilinu souvisejícího s nežádoucími účinky je třeba se souběžnému podávání vyhnout. Pokud přínos převažuje nad rizikem, musí se při souběžném podávání bedachilinu s ritonavirem postupovat opatrně. Doporučuje se častější monitorování elektrokardiogramu a monitorování hladin aminotransferáz (viz souhrn údajů o přípravku bedachilinu).</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 třeba zvážit snížení dávky klarithromycinu: u pacientů s clearance kreatininu 30 až 60 ml/min musí být dávka snížena o 50 % (viz bod 4.2 pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin).</p> <p>K dispozici není žádná studie interakce pouze se samotným ritonavirem. Ve studii lékové interakce delamanidu v dávce 100 mg dvakrát denně a lopinaviru/ritonaviru v dávce 400/100 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů u zdravých dobrovolníků byla expozice metabolitu delamanidu DM-6705 zvýšena o 30 %. V důsledku rizika prodloužení intervalu QTc spojeného s DM-6705 se v případě nezbytnosti souběžného podávání delamanidu s ritonavirem doporučuje velmi časté monitorování EKG během celého období léčby přípravkem Paxlovid (viz bod 4.4 a viz souhrn údajů o přípravku delamanidu).</p> <p>Itrakonazol zvyšuje AUC nirmatrelviru o 39 % a C<sub>max</sub> nirmatrelviru o 19 %. Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací itrakonazolu a erythromycinu. Při souběžném podávání erythromycinu nebo itrakonazolu s ritonavirem se doporučuje pečlivé</p>

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C <sub>max</sub> )	Klinické poznámky
	<p>↑Kyselina fusidová (podávaná systémově)</p> <p>↑Rifabutin (4násobek, 2,5násobek), ↑25-<i>O</i>-desacetyl metabolit rifabutinu (38násobek, 16násobek)</p> <p>Rifampicin, Rifapentin</p> <p>Sulfamethoxazol/trimethoprim</p> <p>↓Vorikonazol (39 %, 24 %)</p>	<p>sledování terapeutických a nežádoucích účinků.</p> <p>Vzhledem k riziku významného zvýšení expozice kyselině fusidové (podávané systémově) a s tím souvisejících nežádoucích účinků, je nutné vyvarovat se souběžného podávání těchto léků, pokud není možno po multidisciplinární konzultaci souběžné podání ošetřit.</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>Rifampicin a rifapentin jsou silné induktory CYP3A4 a to může vést ke snížené expozici nirmatrelviru/ritonaviru, potenciální ztrátě virologické odpovědi a možné rezistenci. Souběžné používání rifampicinu nebo rifapentinu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Úprava dávky sulfamethoxazolu/trimethoprimu během souběžně podávané léčby ritonavirem není nezbytná.</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>
Antipsychotika	<p>↑Klozapin</p> <p>↑Haloperidol ↑Risperidon ↑Thioridazin</p>	<p>Vzhledem k riziku významného zvýšení expozice klozapinu a s tím souvisejících nežádoucích účinků je nutné vyvarovat se souběžného podávání těchto léků, pokud není možno po multidisciplinární konzultaci souběžné podání ošetřit.</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 antiretrovirálních dávkách, doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků.</p>

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C <sub>max</sub> )	Klinické poznámky
	<p>↑Lurasidon</p> <p>↑Pimozid</p> <p>↑Kvetiapin</p>	<p>Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací lurasidonu. Souběžné podávání s lurasidonem je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšené plazmatické koncentrace pimozidu, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací kvetiapinu. Souběžné podávání přípravku Paxlovid a kvetiapinu je kontraindikováno, protože může zvyšovat toxicitu související s kvetiapinem (viz bod 4.3).</p>
Přípravky k léčbě benigní hyperplazie prostaty	↑Silodosin	Souběžné podávání je kontraindikováno v důsledku možné posturální hypotenze (viz bod 4.3).
Beta-2 agonisté (dlouhodobě působící)	↑Salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací salmeterolu, což má za následek zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků spojených se salmeterolem včetně prodloužení intervalu QT, palpitací a sinusové tachykardie. Proto se vyvarujte souběžného podávání s přípravkem Paxlovid.
Antagonisté kalciových kanálů	<p>↑Amlodipin</p> <p>↑Diltiazem</p> <p>↑Felodipin</p> <p>↑Nikardipin</p> <p>↑Nifedipin</p> <p>↑Verapamil</p> <p>↑Lerkanidipin</p>	<p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A4, a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací antagonistů kalciových kanálů. Pokud jsou amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin nebo verapamil podávány souběžně s ritonavirem, doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků.</p> <p>Je nutné vyvarovat se souběžnému podávání lerkanidipinu a přípravku Paxlovid.</p>
Kardiovaskulární léčivé přípravky	<p>↑Aliskiren</p> <p>↑Cilostazol</p> <p>Klopidogrel</p>	<p>Vyvarujte se souběžného podávání s přípravkem Paxlovid.</p> <p>Doporučuje se úprava dávky cilostazolu. Více informací naleznete v SmPC cilostazolu.</p> <p>Souběžné podávání klopidogrelu může snižovat hladiny aktivních metabolitů</p>



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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C <sub>max</sub> )	Klinické poznámky
	<p>↑Eplerenon</p> <p>↑Ivabradin</p> <p>↑Tikagrelor</p>	<p>klopidogrelu. Vyvarujte se souběžného podávání s přípravkem Paxlovid.</p> <p>Souběžné podávání s eplerenonem je kontraindikováno v důsledku možné hyperkalemie (viz bod 4.3)</p> <p>Souběžné podávání s ivabradinem je kontraindikováno v důsledku možné bradykardie nebo poruch vedení (viz bod 4.3).</p> <p>Vzhledem k riziku významného zvýšení expozice tikagreloru a s tím souvisejících nežádoucích účinků je nutné se vyvarovat souběžného podávání, pokud není možno po multidisciplinární konzultaci souběžné podání ošetřit.</p>
Potenciátory transmembránového regulátoru vodivosti cystické fibrózy	<p>↑Elexakaftor/ tezakaftor/ivakaftor</p> <p>↑Ivakaftor</p> <p>↑Tezakaftor/ivakaftor</p> <p>Lumakaftor/ivakaftor</p>	<p>Při souběžném podávání s přípravkem Paxlovid snižte dávku. Více informací naleznete v SmPC jednotlivých přípravků.</p> <p>Souběžné podávání je kontraindikováno z důvodu možné ztráty virologické odpovědi a možné rezistence (viz bod 4.3).</p>
Inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP4)	<p>↑Saxagliptin</p>	<p>Doporučuje se úprava dávkování saxagliptinu. Více informací naleznete v SmPC saxagliptinu.</p>
Antagonisté endotelinových receptorů	<p>↑Bosentan</p> <p>↑Riocigvát</p>	<p>Souběžné podávání bosentanu a ritonaviru může zvýšit maximální koncentrace (C<sub>max</sub>) a AUC bosentanu v ustáleném stavu.</p> <p>Sérové koncentrace mohou být zvýšené kvůli inhibici CYP3A a P-gp ritonavirem. Souběžné podávání riocigvátu s přípravkem Paxlovid se nedoporučuje (viz SmPC riocigvátu).</p>
Námelové deriváty	<p>↑Dihydroergotamin</p> <p>↑Ergometrin</p> <p>↑Ergotamin</p> <p>↑Methylergometrin</p>	<p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšení plazmatických koncentrací námelových derivátů, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
Prokinetika	<p>↑Cisaprid</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace cisapridu. Tím je zvýšeno riziko závažných arytmií, a proto je kontraindikováno souběžné podání s přípravkem Paxlovid (viz bod 4.3).</p>
Rostlinné přípravky	<p>Třezalka tečkovaná</p>	<p>Vzhledem k riziku snížení plazmatických koncentrací a klinického účinku nirmatrelviru a ritonaviru, je souběžné</p>

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C <sub>max</sub> )	Klinické poznámky
		podávání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou ( <i>Hypericum perforatum</i> ) s přípravkem Paxlovid kontraindikováno (viz bod 4.3).
Inhibitory HMG Co-A reduktázy	<p>↑Atorvastatin Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin</p>	<p>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 závislý na CYP3A. Zatímco eliminace rosuvastatinu není závislá na CYP3A, zvýšení expozice rosuvastatinu bylo hlášeno při současném podávání s ritonavirem. Mechanismus této interakce není jasný, ale může být výsledkem inhibice transportéru. Při souběžném užívání s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum má být atorvastatin nebo rosuvastatin podáván v co nejnižších možných dávkách. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A a neočekává se, že bude interagovat s ritonavirem. Pokud bude indikována léčba inhibitorem HMG-CoA reduktázy, doporučuje se pravastatin nebo fluvastatin.</p>
Hormonální antikoncepce	↓Ethinylestradiol (40 %, 32 %)	Vzhledem ke snížením koncentrací ethinylestradiolu je třeba při současném užívání ritonaviru, pokud je podáván jako antiretrovirotikum nebo k optimalizaci farmakokinetiky, zvážit bariérové nebo jiné nehormonální metody antikoncepce. Ritonavir pravděpodobně mění profil děložního krvácení a snižuje účinnost antikoncepčních přípravků obsahujících estradiol.
Imunosupresiva	↑Voklosporin	Souběžné podávání je kontraindikováno v důsledku možné akutní a/nebo chronické nefrotoxicity (viz bod 4.3).
Imunosupresiva	Inhibitory kalcineurinu: ↑Cyklosporin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky inhibuje CYP3A4,

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C <sub>max</sub> )	Klinické poznámky
	↑Takrolimus  Inhibitory mTOR: ↑Everolimus ↑Sirolimus	a v důsledku toho se očekává zvýšení plazmatických koncentrací cyklosporinu, everolimu, sirolimu a takrolimu. Toto souběžné podání lze zvažovat pouze za podmínek důkladného a pravidelného monitorování sérových koncentrací imunosupresiva kvůli snížení dávky imunosupresiva podle nejnovějších doporučených postupů a z důvodu zabránění nadbytečné expozice a následného zvýšení závažných nežádoucích účinků imunosupresiva. Je důležité, aby důkladné a pravidelné monitorování sérových koncentrací probíhalo nejen během souběžného podání s přípravkem Paxlovid, ale i po ukončení léčby. Tak jako se obecně doporučuje při řízení lékových interakcí, ke zvládnutí komplexity těchto souběžných podání je vyžadována konzultace multidisciplinární skupinou odborníků (viz bod 4.4).
Inhibitory Janusových kináz (JAK)	↑Tofacitinib  ↑Upadacitinib	Doporučuje se úprava dávkování tofacitinibu. Více informací naleznete v SmPC tofacitinibu.  Doporučení ohledně dávkování při souběžném podávání upadacitinibu s přípravkem Paxlovid závisí na indikaci upadacitinibu. Více informací naleznete v SmPC upadacitinibu.
Přípravky upravující hladinu lipidů	↑Lomitapid	Inhibitory CYP3A4 zvyšují expozici lomitapidu, přičemž silné inhibitory zvyšují expozici přibližně 27krát. Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem se očekává nárůst koncentrací lomitapidu. Souběžné používání lomitapidu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz SmPC lomitapidu) (viz bod 4.3).
Antimigrenika	↑Eletriptan  ↑Rimegepant	Souběžné podávání eletriptanu přinejmenším během 72 hodin po podání přípravku Paxlovid je kontraindikováno vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům včetně kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních účinků (viz bod 4.3).  Vyvarujte se souběžného podávání s přípravkem Paxlovid.
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů	↑Finerenon	Souběžné podávání je kontraindikováno vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům včetně hyperkalemie, hypotenze a hyponatremie (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 <sub>max</sub> )	Klinické poznámky
Antagonisté muskarinových receptorů	<p>↑Darifenacin</p> <p>↑Solifenacin</p>	<p>Vzhledem k riziku významného zvýšení expozice darifenacinu a s tím souvisejících nežádoucích účinků je nutné se vyvarovat souběžného podávání, pokud není možno po multidisciplinární konzultaci souběžné podání ošetřit.</p> <p>Vzhledem k riziku významného zvýšení expozice solifenacinu a s tím souvisejících nežádoucích účinků je nutné se vyvarovat souběžného podávání, pokud není možno po multidisciplinární konzultaci souběžné podání ošetřit.</p>
Neuropsychiatrické látky	<p>↑Aripiprazol</p> <p>↑Brexpiprazol</p> <p>↑Kariprazin</p>	<p>Doporučuje se úprava dávkování aripiprazolu, brexpiprazolu a kariprazinu. Více informací naleznete v SmPC jednotlivých přípravků.</p>
Antagonisté opioidů	<p>↑Naloxegol</p>	<p>Souběžné podávání je kontraindikováno vzhledem k možným symptomům syndromu z vysazení opioidů (viz bod 4.3).</p>
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, sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu s přípravkem Paxlovid je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
Sedativa/hypnotika	<p>↑Alprazolam (2,5násobek, ↔)</p> <p>↑Buspiron</p> <p>↑Klorazepát</p> <p>↑Diazepam</p> <p>↑Estazolam</p>	<p>Po zahájení léčby ritonavirem je metabolismus alprazolamu inhibován. Během prvních několika dnů, když je alprazolam souběžně podáván s ritonavirem dávkovaným jako antiretrovirotikum nebo k optimalizaci farmakokinetiky, se musí postupovat opatrně předtím, než dojde k indukci metabolismu alprazolamu.</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> <p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšení plazmatické koncentrace klorazepátu,</p>

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C <sub>max</sub> )	Klinické poznámky
	<p>↑Flurazepam</p> <p>↑Perorální midazolam (1330 %, 268 %)* a parenterální midazolam</p> <p>↑Triazolam (&gt; 20násobek, 87 %)</p>	<p>diazepamu, 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 je souběžné podávání přípravku Paxlovid s perorálně podávaným midazolamem kontraindikováno (viz bod 4.3), zatímco při souběžném podávání přípravku Paxlovid a parenterálního midazolamu je nutno postupovat s opatrností. Údaje ze souběžného používání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možné 3–4násobné zvýšení plazmatických koncentrací midazolamu. Pokud bude přípravek Paxlovid souběžně podáván s parenterálním midazolamem, je zapotřebí to provádět na jednotkách intenzivní péče (JIP) nebo v podobném prostředí, které zajistí pečlivé klinické monitorování a odpovídající lékařskou péči v případě výskytu respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Je nutné zvážit úpravu dávky midazolamu zvláště za situace, kdy se podává více než jedna dávka midazolamu.</p> <p>Souběžné podávání ritonaviru pravděpodobně způsobí zvýšení plazmatických koncentrací triazolamu, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3).</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 podávání ritonaviru po krátkodobém podávání nízkých dávek

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

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky v rámci třídy (Změna AUC, změna C <sub>max</sub> )	Klinické poznámky
		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.
Steroidy	<p>Budesonid Inhalační, injekční nebo intranazální flutikason-propionát 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 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	Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy naznačující potenciální interakci mezi přípravky obsahujícími ritonavir a

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

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

Zkratky: ALT = alaninaminotransferáza, AUC = plocha pod křivkou

\* Výsledky ze studií DDI prováděných s přípravkem Paxlovid.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Ženy ve fertilním věku

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

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

##### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Paxlovid těhotným ženám jsou omezené.

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

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

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

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

##### Kojení

Údaje o podávání přípravku Paxlovid kojícím ženám nejsou k dispozici.

Není známo, zda je nirmatrelvir přítomen v lidském nebo zvířecím mateřském mléce, a nejsou ani známy jeho účinky na kojene 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 kojene novorozence/děti nebo na tvorbu mléka. Riziko pro kojene novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být přerušeno během léčby přípravkem Paxlovid a jako preventivní opatření i po dobu 7 dnů od dokončení léčby přípravkem Paxlovid.

## Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

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

#### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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

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**

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

\* Tyto nežádoucí účinky jsou také projevem hypersenzitivní reakce.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměrů přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).



## 4.9 Předávkování

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku

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

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

#### Antivirová aktivita

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

Antivirová aktivita nirmatrelviru proti subvariantám omikronu BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1 a XBB.1.5 byla hodnocena v buňkách Vero E6-TMPRSS2 za přítomnosti inhibitoru P-gp. Nirmatrelvir měl medián hodnoty EC<sub>50</sub> proti subvariantám omikronu 83 nM (rozmezí: 39–146 nM), což odráží ≤ 1,5násobnou změnu hodnoty EC<sub>50</sub> oproti izolátu USA-WA1/2020.

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

#### *Antivirová rezistence v buněčných kulturách a biochemických analýzách*

Pomocí různých metod, včetně selekce rezistence k SARS-CoV-2, testování rekombinantních virů SARS-CoV-2 se substitucemi M<sup>pro</sup> a biochemických analýz s rekombinantním SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> obsahujícím substituce aminokyselin, byla identifikována rezidua SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> potenciálně spojená s rezistencí k nirmatrelviru. Tabulka 3 uvádí substituce M<sup>pro</sup> a kombinace substitucí M<sup>pro</sup>, které byly pozorovány u SARS-CoV-2 vybraných nirmatrelvirem v buněčné kultuře. Individuální substituce M<sup>pro</sup> jsou uvedeny bez ohledu na to, zda se vyskytovaly samotné, nebo v kombinaci s jinými substitucemi M<sup>pro</sup>. Je třeba poznamenat, že substituce M<sup>pro</sup> S301P a T304I překrývají pozice P6 a P3 v místě štěpení nsp5/nsp6 nacházejícím se na C-terminu M<sup>pro</sup>. Substituce na jiných místech štěpení M<sup>pro</sup> nebyly v buněčné kultuře spojeny s rezistencí k nirmatrelviru. Klinický význam těchto substitucí není znám.

**Tabulka 3: Substitute aminokyselin SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> vybrané nirmatrelvirem v buněčné kultuře (s násobnou změnou EC<sub>50</sub> > 5)**

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

Většina jednotlivých a některé identifikované dvojité substitute aminokyselin M<sup>pro</sup>, které snížily citlivost SARS-CoV-2 na nirmatrelvir vedly k posunu EC<sub>50</sub> o < 5násobek v porovnání se SARS-CoV-2 divokého typu. Trojitě a některé dvojité substitute aminokyselin M<sup>pro</sup> obecně vedly ke změnám EC<sub>50</sub> o > 5násobek oproti divokému typu. Klinickému významu těchto substitucí je nutno blíže porozumět.

#### Obnovení virové nálože

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

#### Klinická účinnost

Účinnost přípravku Paxlovid je založena na průběžné analýze a podpůrné finální analýze studie EPIC-HR, randomizované, 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 kg/m<sup>2</sup>), chronické onemocnění plic (včetně astmatu), chronické onemocnění ledvin, aktivní kuřák, imunosupresivní onemocnění nebo imunosupresivní léčba, kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, srpkovitá anémie, poruchy vývoje nervové soustavy, aktivní maligní nádorové onemocnění, technologická závislost na různých zařízeních, lécích či postupech nebo byli ve věku 60 let a více bez ohledu na komorbidity. Do studie byli zahrnuti účastníci s nástupem symptomů onemocnění covid-19 do ≤ 5 dnů. Ze studie byli vyloučeni jedinci s předchozí infekcí covid-19 nebo vakcinací v anamnéze.

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

Celkem 2 113 účastníků bylo randomizováno k podávání buď přípravku Paxlovid, nebo placebo. K výchozímu stavu byl průměrný věk 45 let s 12 % účastníků ve věku 65 let a starších (3 % byla ve věku 75 let a starší); 51 % byli muži; 71 % byli běloši, 4 % byli černoši nebo Afroameričané a 15 % byli Asijci; 41 % byli Hispánci nebo Latinoameričané; 67 % účastníků mělo nástup příznaků do ≤ 3 dnů před zahájením studijní léčby; 80 % mělo BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> (36 % mělo BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>); 11 % mělo diabetes mellitus; méně než 1 % studijní populace mělo poruchu imunity, 49 % účastníků bylo ve výchozím stavu sérologicky negativních a 49 % bylo sérologicky pozitivních. Průměrná (SD) výchozí virová nálož byla 4,71 log<sub>10</sub> kopií/ml (2,89); 27 % účastníků mělo výchozí virovou nálož

> 10<sup>7</sup> (kopii/ml); 6,0 % účastníků, kteří buď dostávali, nebo se očekávalo, že budou dostávat mAb k terapii onemocnění covid-19 v době randomizace, bylo vyloučeno z analýz mITT a mITT1. Hlavní variantou SARS-CoV-2 v obou léčebných ramenech byla delta (99 %), nejčastěji clade 21J.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Odhadovaný poměr za 28 dní [95% CI], % Odhadovaná relativní redukce vzhledem k placebo (95% CI)	0,20 (0,03; 1,44) -1,5 (-2,70; -0,25)	1,68 (0,84; 3,33)
--	--	-------------------

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

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

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

<sup>a</sup> hospitalizace nebo úmrtí související s infekcí covid-19 z jakýchkoli příčin.

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

### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

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

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

### Absorpce

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

Po perorálním podání nirmatrelviru/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  $\mu\text{g}^*\text{h/ml}$ . 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 zvýšilo expozici nirmatrelviru (přibližně 61% zvýšení průměrné  $C_{max}$  a 20% zvýšení průměrné  $AUC_{last}$ ) oproti stavům nalačno po podání tablety obsahující 300 mg nirmatrelviru ( $2 \times 150$  mg) / 100 mg ritonaviru.

### Distribuce

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

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

## Biotransformace

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

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

## Eliminace

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

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

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Věk a pohlaví*

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

### *Rasové či etnické skupiny*

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

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

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

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

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

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

## Studie interakcí provedené s nirmatrelvirem/ritonavirem

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

Nirmatrelvir v klinicky relevantních koncentracích reverzibilně neinhibuje CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 nebo CYP1A2 *in vitro*. Výsledky studie *in vitro* prokázaly, že

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

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

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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

#### Nirmatrelvir

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

S nirmatrelvirem nebyly provedeny žádné studie kancerogenity.

#### Ritonavir

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

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

Studie genotoxicity neodhalily žádné riziko vztahující se k ritonaviru. Dlouhodobé studie kancerogenity ritonaviru u 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**

#### Nirmatrelvir 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**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC blistry obsahující 30 tablet.

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

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

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/22/1625/001

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

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

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Německo

Pfizer Italia S.r.L  
Località Marino del Tronto  
63100 Ascoli, Piceno  
Itálie

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Irsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PAXLOVID 150 mg + 100 mg potahované tablety  
nirmatrelvir + ritonavir

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.  
Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety  
30 potahovaných tablet (20 tablet nirmatrelviru + 10 tablet ritonaviru)

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.  
Naskenujte QR kód pro informace o přípravku v národním jazyce.  
Adresa URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1625/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

paxlovid

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

PAXLOVID  
nirmatrelvir 150 mg tablety  
ritonavir 100 mg tablety

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Paxlovid 150 mg + 100 mg potahované tablety** nirmatrelvir + ritonavir

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Paxlovid a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Paxlovid užívat
3. Jak se přípravek Paxlovid užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Paxlovid uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Paxlovid a k čemu se používá**

Přípravek Paxlovid obsahuje dvě léčivé látky, nirmatrelvir a ritonavir ve dvou různých tabletách. Přípravek Paxlovid je protivirový lék určený k léčbě dospělých s onemocněním covid-19, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a u kterých je zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění.

Onemocnění covid-19 je způsobeno virem nazývaným koronavirus. Přípravek Paxlovid zastavuje množení viru v buňkách, a tím zastavuje množení viru v lidském těle. Pomáhá tím Vašemu tělu překonat virovou infekci a může předejít rozvoji závažné formy onemocnění.

Pokud se do 5 dnů nebudete cítit lépe nebo pokud se Vám přitíží, porad'te se se svým lékařem.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Paxlovid užívat**

##### **Neužívejte přípravek Paxlovid**

- jestliže jste alergický(á) na nirmatrelvir, ritonavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte některé z následujících léků. Užívání přípravku Paxlovid s těmito léky může způsobit závažné či život ohrožující nežádoucí účinky nebo ovlivnit účinek přípravku Paxlovid:
  - alfuzosin (k léčbě příznaků zvětšené prostaty)
  - ranolazin (k léčbě chronické bolesti na hrudi [angina pectoris charakterizovaná silnou svíravou bolestí])
  - dronedaron, propafenon, chinidin (k léčbě srdečních onemocnění a úpravě nepravidelného srdečního rytmu)
  - rifampicin, rifapentin (k léčbě bakteriálních infekcí)
  - apalutamid, neratinib, venetoklax (k léčbě zhoubného nádorového onemocnění)

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon (při prevenci a léčbě záchvatů)
- kolchicin (k léčbě dny)
- terfenadin (k léčbě alergie)
- lurasidon (k léčbě schizofrenie)
- pimozid, kvetiapin (k léčbě závažných duševních onemocnění jako jsou schizofrenie, bipolární poruchy, těžké deprese a neobvyklé myšlenky nebo pocity)
- silodosin (k léčbě nezhoubného zvětšení prostaty)
- eplerenon a ivabradin (k léčbě problémů se srdcem a/nebo krevními cévami)
- dihydroergotamin a ergotamin (k léčbě migrenózních bolestí)
- ergometrin a methylergometrin (k zastavení nadměrného krvácení, které může nastat po porodu nebo potratu)
- cisaprid (k úlevě při některých žaludečních obtížích)
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) (rostlinný přípravek k léčbě deprese a úzkosti)
- voklosporin (k léčbě imunitních onemocnění)
- lovastatin, simvastatin, lomitapid (ke snížení hladiny cholesterolu v krvi)
- eletriptan (k léčbě migrenózních bolestí hlavy)
- lumakaftor/ivakaftor (k léčbě cystické fibrózy)
- finerenon (k léčbě chronického onemocnění ledvin spojeného s cukrovkou typu 2)
- naloxegol (k léčbě zácpy vyvolané opioidy)
- avanafil, vardenafil (k léčbě poruch erekce [také známé jako impotence])
- sildenafil, tadalafil (k léčbě poruch erekce [také známé jako impotence] nebo k léčbě plicní arteriální hypertenze [vysoký krevní tlak v plicní tepně])
- klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam užívané ústy (ke zmírnění úzkosti a/nebo problémů se spánkem)
- tolvaptan k léčbě hyponatremie (nízkých hladin sodíku v krvi)

## Upozornění a opatření

### Alergické reakce

K alergickým reakcím včetně závažných alergických reakcí (označovaných jako „anafylaxe“) a závažných kožních reakcí (označovaných jako „toxická epidermální nekrolýza“ a „Stevensův-Johnsonův syndrom“) může dojít u osob užívajících přípravek Paxlovid dokonce i po 1 dávce. Přerušete užívání přípravku Paxlovid a ihned zavolejte svému lékaři, pokud se u Vás objeví jakýkoli z následujících příznaků alergické reakce:

- obtížné polykání nebo dýchání
- otok jazyka, úst a obličeje
- zúžení hrdla
- chrapt
- svědění
- vyrážka na kůži
- zarudlá a bolestivá kůže
- puchýře a olupování kůže
- puchýře nebo boláky v ústech nebo na rtech

### Onemocnění jater

Informujte svého lékaře, pokud máte nebo jste prodělal(a) onemocnění jater. U pacientů užívajících ritonavir se vyskytly neobvyklé hodnoty jaterních enzymů, zánět jater a žloutenka.

### Onemocnění ledvin

Informujte svého lékaře, pokud máte nebo jste prodělal(a) onemocnění ledvin.

### Vysoký krevní tlak

Informujte svého lékaře, pokud máte vysoký krevní tlak. Lékař možná bude muset kontrolovat Váš krevní tlak před tím, než začnete užívat přípravek Paxlovid, a během užívání tohoto léčivého

přípravku. U osob užívajících přípravek Paxlovid, zejména u starších osob, byly hlášeny případy vysokého krevního tlaku.

### **Riziko rozvoje HIV-1 rezistence**

Pokud máte neléčenou nebo nekontrolovanou infekci HIV, může přípravek Paxlovid vést k tomu, že některé léky proti HIV nebudou v budoucnu tak dobře fungovat.

### **Děti a dospívající**

Nepodávejte přípravek Paxlovid dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože u dětí a dospívajících nebyl přípravek Paxlovid zkoumán.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Paxlovid**

Existují další léky, které se nemají užívat souběžně s přípravkem Paxlovid. Informujte svého lékaře (své lékaře) nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat:

- léčivé přípravky používané k léčbě zhoubných nádorových onemocnění, jako jsou afatinib, abemaciclib, ceritinib, dasatinib, enkorafenib, fostamatinib, ibrutinib, ivosidenib, nilotinib, vinblastin a vinkristin
- léčivé přípravky používané k ředění krve (antikoagulační), jako jsou warfarin, rivaroxaban, dabigatran a apixaban
- léčivé přípravky používané k léčbě křečů, jako jsou divalproex, lamotrigin a klonazepam
- léčivé přípravky používané k ukončení kouření, jako je bupropion
- léčivé přípravky používané k léčbě alergií, jako jsou fexofenadin a loratadin
- léčivé přípravky používané k léčbě mykotických (plísňových) infekcí, jako jsou itraconazol a vorikonazol
- léčivé přípravky používané k léčbě Cushingova syndromu (kdy tělo vytváří nadbytečné množství kortizolu), jako je ketakonazol v tabletách
- léčivé přípravky používané k léčbě infekce HIV, jako jsou efavirenz, maravirok, raltegravir, zidovudin a biktgravir/emtricitabin/tenofovir
- léčivé přípravky používané k léčbě infekcí (např. antibiotika a přípravky proti mykobakteriím), jako jsou atovachon, klarithromycin, erythromycin, kyselina fusidová (užívaná ústy nebo podávaná nitrožilně), bedachilin, rifabutin, delamanid a sulfamethoxazol/trimethoprim
- léčivé přípravky používané k léčbě schizofrenie a neobvyklých myšlenek a pocitů, jako je klozapin
- léčivé přípravky používané k léčbě duševních poruch nebo poruch nálady, jako jsou haloperidol, risperidon a thioridazin
- léčivé přípravky používané k léčbě vysokého tlaku v krevních cévách, které zásobují plíce, jako jsou bosentan a riocigvát
- léčivé přípravky používané k léčbě vysokého tlaku (hypertenze), jako jsou amlodipin, diltiazem, felodipin, lerkandipin, nikardipin, nifedipin a verapamil
- léčivé přípravky používané k léčbě problémů se srdcem a/nebo krevními cévami, jako jsou aliskiren, tikagrelor, cilostazol a klopidogrel
- léčivé přípravky používané k léčbě srdečních onemocnění a úpravě nepravidelného srdečního rytmu, jako jsou digoxin, amiodaron, flekainid a disopyramid
- léčivé přípravky používané k léčbě cystické fibrózy, jako jsou ivakaftor, elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor a tezakaftor/ivakaftor
- léčivé přípravky používané k léčbě cukrovky, jako je saxagliptin
- léčivé přípravky používané k léčbě virového zánětu jater C, jako je glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- léčivé přípravky používané ke snížení krevní hladiny cholesterolu, jako jsou atorvastatin, fluvastatin, pravastatin a rosuvastatin
- léčivé přípravky používané k léčbě migrenózních bolestí hlavy, jako je rimegepant
- léčivé přípravky používané k léčbě úniku moči (inkontinence), jako jsou darifenacin a solifenacin
- léčivé přípravky používané k léčbě duševních zdravotních potíží, jako jsou aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin

- léčivé přípravky používané k potlačení imunitního systému, jako je cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus
- léčivé přípravky používané k léčbě autoimunitních onemocnění včetně revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy (zánětů kloubů) nebo ulcerózní kolitidy (zánětu tlustého střeva), jako jsou tofacitinib a upadacitinib
- léčivé přípravky používané k léčbě silné bolesti, jako jsou morfin, fentanyl, oxykodon, methadon, buprenorfin, jiné léky podobné morfinu, pethidin a piroxikam
- léčivé přípravky používané jako sedativa, hypnotika a přípravky na spaní, jako jsou alprazolam, buspiron a zolpidem
- léčivé přípravky používané k léčbě poruchy pozornosti nebo poruchy spánku zvané narkolepsie, jako jsou amfetaminy
- steroidy včetně kortikosteroidů používané k léčbě zánětu, jako jsou budesonid, dexamethason, flutikason, prednisolon a triamcinolon
- léčivé přípravky používané k léčbě astmatu a jiných plicních obtíží, např. chronické obstrukční plicní nemoci [CHOPN], jako jsou salmeterol a theofylin
- léčivé přípravky používané k léčbě deprese, jako jsou amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin a sertralin
- léčivé přípravky používané k léčbě štítné žlázy, jako je levothyroxin
- léčivé přípravky používané k léčbě zvětšené prostaty, jako je tamsulosin
- kterýkoliv z následujících dalších specifických léčivých přípravků:
  - antikoncepce obsahující ethinylestradiol podávaná ústy nebo ve formě náplastí a používaná jako prevence otěhotnění
  - midazolam podávaný injekčně (používá se k navození velmi uvolněného stavu klidu a ospalosti během lékařského vyšetření či výkonu nebo k umělému usnutí pacienta)

Mnoho léků se může s přípravkem Paxlovid vzájemně ovlivňovat. **Sestavte si seznam svých léků, který ukážete svému lékaři (svým lékařům) a lékárníkovi.** Nezačínajte užívat nový lék, aniž byste o tom informoval(a) svého lékaře (své lékaře). Lékař (lékaři) Vám může (mohou) sdělit, zda je bezpečné užívat přípravek Paxlovid s jinými léky.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není dostatek informací vedoucích k ujištění, že užívání přípravku Paxlovid v těhotenství je bezpečné. Jste-li těhotná, použití přípravku Paxlovid se nedoporučuje, pokud Váš klinický stav tuto léčbu nevyžaduje. Doporučuje se, abyste se během užívání přípravku Paxlovid a jako preventivní opatření i po dobu 7 dnů po ukončení léčby zdržela sexuální aktivity nebo používala účinnou antikoncepci. Pokud užíváte hormonální antikoncepci, doporučuje se navíc použití kondomu nebo jiné nehormonální antikoncepce, protože přípravek Paxlovid může snížit účinek Vaší antikoncepce. Váš lékař Vám doporučí délku používání těchto doplňkových antikoncepčních opatření.

Neexistují žádné informace o použití přípravku Paxlovid při kojení. Během užívání přípravku Paxlovid a jako preventivní opatření i po dobu 7 dnů po ukončení léčby nekojte své dítě.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neočekává se vliv přípravku Paxlovid na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Paxlovid obsahuje laktózu**

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

### **Přípravek Paxlovid obsahuje sodík**

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

### 3. Jak se přípravek Paxlovid užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Paxlovid obsahuje 2 léčiva: nirmatrelvir a ritonavir. Doporučená dávka je 2 tablety nirmatrelviru (růžová tableta) s 1 tabletou ritonaviru (bílá tableta) užívané ústy dvakrát denně (ráno a večer).

Doba léčby je 5 dnů. U každé dávky užíjte všechny 3 tablety najednou.

Jestliže trpíte onemocněním ledvin, obraťte se na svého lékaře ohledně vhodné dávky přípravku Paxlovid.

Spolkněte celé tablety. Tablety nežvýkejte, nerozlamujte ani nedrťte. Přípravek Paxlovid se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Paxlovid, než jste měl(a)**

Pokud jste užil(a) příliš velkou dávku přípravku Paxlovid, zavolejte svému lékaři nebo se ihned dostavte na nejbližší nemocniční pohotovost.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Paxlovid**

Pokud vynecháte dávku přípravku Paxlovid a uplyne méně než 8 hodin od doby, kdy ji obvykle užíváte, užíjte ji, jakmile si vzpomenete. Pokud vynecháte dávku a uplyne více než 8 hodin, vynechejte zapomenutou dávku a užíjte další dávku v obvyklou dobu. Neužívejte 2 dávky přípravku Paxlovid současně.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Paxlovid**

I když se budete cítit lépe, nepřestávejte užívat přípravek Paxlovid bez rady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Časté:** mohou postihnout až 1 osobu z 10

- průjem
- zvracení
- pocit na zvracení
- změněné vnímání chuti (jako např. kovová nebo hořká pachuť)
- bolest hlavy

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 osobu ze 100

- alergické reakce
- vysoký krevní tlak
- bolest břicha
- bolest svalů
- kožní vyrážka (hlášená jako součást alergické reakce)

**Vzácné:** mohou postihnout až 1 osobu z 1 000

- závažné alergické reakce označované jako „anafylaxe“ (např. otok jazyka, úst a obličeje, obtížné polykání nebo dýchání, zúžení hrdla nebo chrapot)
- závažné kožní reakce označované jako „toxická epidermální nekrolýza“ a „Stevensův-Johnsonův syndrom“ (např. zarudlá a bolestivá kůže, puchýře a olupování kůže, puchýře nebo boláky v ústech nebo na rtech)
- malátnost
- svědění (hlášené jako součást alergické reakce)

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Paxlovid uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Paxlovid obsahuje**

- Léčivými látkami v tomto přípravku jsou nirmatrelvir a ritonavir.
  - Jedna růžová potahovaná tableta obsahuje 150 mg nirmatrelviru.
  - Jedna bílá potahovaná tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.
- Dalšími složkami v tabletě nirmatrelviru jsou mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktózy (viz bod 2, „Přípravek Paxlovid obsahuje laktózu“), sodná sůl kroskarmelózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a natrium-stearyl-fumarát (viz bod 2, „Přípravek Paxlovid obsahuje sodík“). Potahová vrstva tablety obsahuje hyprolózu, oxid titaničitý, makrogol a červený oxid železitý.
- Dalšími složkami v tabletě ritonaviru jsou kopovidon, sorbitan-laurát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hydrogenfosforečnan vápenatý, natrium-stearyl-fumarát. Potahová vrstva tablety obsahuje hypromelózu, oxid titaničitý, makrogol, hyprolózu, mastek, koloidní bezvodý oxid křemičitý a polysorbát 80.

### **Jak přípravek Paxlovid vypadá a co obsahuje toto balení**

Tablety přípravku Paxlovid jsou k dispozici v krabičce obsahující 5 blisterů s denní dávkou obsaženou v 1 blistru a s celkem 30 tabletami.

Jeden denní blister obsahuje 4 tablety nirmatrelviru (jedna se 150 mg) a 2 tablety ritonaviru (jedna se 100 mg) a udává, které tablety se mají užívat ráno a které večer (symbol slunce a měsíce).

Potahované tablety nirmatrelviru 150 mg jsou růžové, oválné a mají vyražený nápis „PFE“ na jedné straně a „3CL“ na straně druhé.

Potahované tablety ritonaviru 100 mg jsou bílé až téměř bílé ve tvaru tobolky s vyraženým nápisem „H“ na jedné straně a „R9“ na straně druhé.

## **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

## **Výrobce**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Německo

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

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

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

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: + 34 91 490 9 900

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

Naskenujte kód pomocí mobilního zařízení a získejte příbalovou informaci v různých jazycích.



Adresa URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

**Další zdroje informací**

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

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.