

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paxlovid® 150 mg + 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede pinkfarbene Filmtablette enthält 150 mg Nirmatrelvir.

Jede weiße Filmtablette enthält 100 mg Ritonavir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede pinkfarbene 150 mg Filmtablette mit Nirmatrelvir enthält 176 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nirmatrelvir

Filmtablette (Tablette).

Pinkfarbene, ovale Tabletten, ca. 17,6 mm lang und ca. 8,6 mm breit, mit der Prägung „PFE“ auf einer und „3CL“ auf der anderen Seite.

Ritonavir

Filmtablette (Tablette).

Weiß bis cremefarbene, kapselförmige Tabletten, ca. 17,1 mm lang und ca. 9,1 mm breit, mit der Prägung „H“ auf einer und „R9“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Paxlovid wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg Nirmatrelvir (zwei 150 mg Tabletten) und 100 mg Ritonavir (eine 100 mg Tablette) zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen. Paxlovid sollte so schnell wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn angewendet werden. Es wird empfohlen, die 5-tägige Behandlung abzuschließen, auch wenn der Patient nach Beginn der Behandlung mit Paxlovid aufgrund einer schweren oder kritischen COVID-19-Erkrankung hospitalisiert werden muss.

Wenn der Patient eine Dosis Paxlovid ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 8 Stunden zurückliegt, sollte die Einnahme so bald wie möglich nachgeholt und anschließend das übliche Einnahmeschema wieder aufgenommen

werden. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt mehr als 8 Stunden zurückliegt, sollte die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen und stattdessen die nächste Dosis zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um die ausgelassene Dosis zu ersetzen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR \geq 60 bis $<$ 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR \geq 30 bis $<$ 60 ml/min) sollte die Paxlovid-Dosis auf 150 mg/100 mg Nirmatrelvir/ Ritonavir alle 12 Stunden über 5 Tage reduziert werden, um eine Überexposition zu vermeiden (diese Dosisanpassung wurde nicht klinisch geprüft). Paxlovid sollte nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR $<$ 30 ml/min, einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [End Stage Renal Disease, ESRD] unter Hämodialyse) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Besondere Aufmerksamkeit für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung

Der Tagesblister enthält zwei getrennte Abschnitte, die jeweils zwei Tabletten mit Nirmatrelvir und eine Tablette mit Ritonavir enthalten, die der täglichen Standarddosis entsprechen. Deshalb sollten Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung darauf hingewiesen werden, dass nur eine Nirmatrelvir-Tablette mit einer Ritonavir-Tablette alle 12 Stunden eingenommen werden sollte.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Paxlovid erforderlich. Paxlovid sollte nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Begleittherapie mit einem Ritonavir- oder Cobicistat-haltigen Regime

Es ist keine Dosisanpassung von Paxlovid erforderlich. Patienten, bei denen eine Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder dem Hepatitis-C-Virus (HCV) diagnostiziert wurde und die ein Ritonavir- oder Cobicistat-haltiges Regime erhalten, sollten ihre Behandlung wie angezeigt fortsetzen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Paxlovid bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Nirmatrelvir muss gleichzeitig mit Ritonavir eingenommen werden. Wird Nirmatrelvir nicht korrekt zusammen mit Ritonavir eingenommen, kommt es zu Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir, die nicht ausrei-

chen, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen.

Paxlovid kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden, da derzeit keine Daten verfügbar sind.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die unten aufgeführten Arzneimittel stellen eine Orientierungshilfe dar. Es handelt sich nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die mit Paxlovid kontraindiziert sind.

Arzneimittel mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen eine erhöhte Plasmakonzentration mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergeht.

- α_1 -Adrenorezeptor-Antagonist: Alfuzosin
- Antianginöse Arzneimittel: Ranolazin
- Antiarrhythmika: Dronedaron, Propafenon, Chinidin
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen: Neratinib, Venetoclax
- Arzneimittel gegen Gicht: Colchicin
- Antihistaminika: Terfenadine
- Antipsychotika/ Neuroleptika: Lurasidon, Pimozid, Quetiapin
- Arzneimittel zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie: Silodosin
- Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Eplerenon, Ivabradin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin
- GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel: Cisaprid
- Immunsuppressiva: Voclosporin
- Lipidsenker:
 - HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren: Lovastatin, Simvastatin
 - Inhibitoren des Mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTPP): Lomitapin
- Arzneimittel gegen Migräne: Eletriptan
- Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten: Finerenon
- Opioid-Antagonisten: Naloxegol
- PDE-5-Inhibitoren: Avanafil, Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil
- Sedativa/ Hypnotika: Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetes Midazolam und Triazolam
- Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten: Tolvaptan

Arzneimittel, die starke CYP3A-Induktoren sind, bei denen signifikant reduzierte Nirmatrelvir/ Ritonavir-Konzentrationen im Plasma mit einem potenziellen Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenzbildung einhergehen können.

- Antibiotika: Rifampicin, Rifapentin
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen: Apalutamid
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon
- Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Potentiatoren: Lumacaftor/Ivacaftor

Paxlovid® 150 mg + 100 mg Filmtabletten

- Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die Behandlung mit Paxlovid darf nicht unmittelbar nach dem Absetzen von CYP3A4-Induktoren begonnen werden, da die Wirkung des kürzlich abgesetzten CYP3A4-Induktors verzögert nachlässt (siehe Abschnitt 4.5).

Für die Festlegung des geeigneten Zeitpunkts für den Beginn einer Paxlovid-Behandlung sollte ein multidisziplinärer Ansatz (z. B. unter Einbeziehung von Ärzten und Fachärzten für klinische Pharmakologie) in Betracht gezogen werden, wobei die verzögert nachlassende Wirkung des kürzlich abgesetzten CYP3A-Induktors und die Notwendigkeit, die Paxlovid-Behandlung innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn zu initiieren, zu berücksichtigen sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Das Management von Arzneimittelwechselwirkungen bei Hochrisikopatienten mit COVID-19, die mehrere Begleitmedikamente erhalten, kann komplex sein und erfordert ein fundiertes Wissen über Art und Ausmaß der Wechselwirkung mit allen Begleitmedikamenten. Bei bestimmten Patienten sollte für das Management von Arzneimittelwechselwirkungen ein multidisziplinärer Ansatz (z. B. unter Einbeziehung von Ärzten und Fachärzten für klinische Pharmakologie) in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn Begleitmedikamente ausgesetzt werden, ihre Dosierung reduziert wird oder eine Überwachung auf Nebenwirkungen erforderlich ist.

Wirkungen von Paxlovid auf andere Arzneimittel

Die Einleitung einer Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor Paxlovid bei Patienten, die über CYP3A metabolisierte Arzneimittel erhalten, oder der Beginn einer Anwendung von über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln bei Patienten, die bereits Paxlovid einnehmen, kann die Plasmakonzentrationen von über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Paxlovid mit Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren

Eine multidisziplinäre Gruppe (z. B. aus Ärzten, Fachärzten für immunsuppressive Therapien und/oder Fachärzten für klinische Pharmakologie) muss konsultiert werden, um mit der Komplexität dieser gleichzeitigen Anwendung umzugehen, indem die Serumkonzentrationen des Immunsuppressivums engmaschig und regelmäßig überwacht werden und die Dosis des Immunsuppressivums gemäß den aktuellen Leitlinien angepasst wird (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Paxlovid

Die Einleitung einer Behandlung mit CYP3A inhibierenden oder induzierenden Arzneimitteln kann die Plasmakonzentration von Paxlovid erhöhen bzw. verringern.

Mögliche Folgen solcher Wechselwirkungen sind:

- klinisch signifikante Nebenwirkungen, die potenziell zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder tödlichen Ereignissen durch die höhere Exposition gleichzeitig angewandeter Arzneimittel führen können,
- klinisch signifikante Nebenwirkungen aufgrund einer höheren Paxlovid-Exposition,
- Verlust der therapeutischen Wirkung von Paxlovid und mögliche Entwicklung einer viralen Resistenz.

In Tabelle 1 sind Arzneimittel aufgeführt, die für die gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/ Ritonavir kontraindiziert sind sowie potenziell signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5). Vor und während der Paxlovid-Behandlung sollten mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel sollte während der Paxlovid-Behandlung regelmäßig geprüft und Patienten sollten auf mögliche Nebenwirkungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei Anwendung von Paxlovid wurde über Anaphylaxie, Überempfindlichkeitsreaktionen und schwerwiegende Hautreaktionen (einschließlich toxisch-epidermaler Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung von Paxlovid sofort abzubrechen und eine geeignete medikamentöse Behandlung und/oder unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

Schwere Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Patienten mit ESRD) liegen keine klinischen Daten vor. Basierend auf pharmakokinetischen Daten (siehe Abschnitt 5.2) könnte die Anwendung von Paxlovid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung zu einer Überexposition mit potenzieller Toxizität führen. Zum jetzigen Zeitpunkt kann keine Empfehlung in Bezug auf eine Dosisanpassung gegeben werden, da eine entsprechende Untersuchung noch aussteht. Daher sollte Paxlovid nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min, einschließlich Patienten mit ESRD unter Hämodialyse) angewendet werden.

Schwere Leberfunktionsstörung

Es liegen keine pharmakokinetischen und klinischen Daten zur Anwendung von Paxlovid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor. Daher sollte Paxlovid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Ritonavir behandelt wurden, sind eine Erhöhung hepatischer Transaminasen sowie eine klinisch manifeste Hepatitis und Ikterus aufgetreten. Paxlovid sollte deshalb bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen, Leber-

enzymveränderungen oder Hepatitis mit Vorsicht angewendet werden.

Erhöhung des Blutdrucks

Während der Behandlung mit Paxlovid wurden Fälle von Hypertonie berichtet, die im Allgemeinen nicht schwerwiegend und vorübergehend waren. Insbesondere bei älteren Patienten ist besondere Vorsicht, einschließlich einer regelmäßigen Kontrolle des Blutdrucks, geboten, da bei ihnen das Risiko für das Auftreten schwerwiegender Komplikationen von Hypertonie erhöht ist.

Risiko der Entwicklung einer HIV-1-Resistenz

Da Nirmatrelvir gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, besteht bei Personen mit unkontrollierter oder nicht diagnostizierter HIV-1-Infektion möglicherweise das Risiko für eine Resistenzentwicklung gegen HIV-Protease-Inhibitoren.

Sonstige Bestandteile

Nirmatrelvir-Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Nirmatrelvir und Ritonavir enthalten jeweils weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Paxlovid

Nirmatrelvir und Ritonavir sind CYP3A-Substrate.

Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, kann die Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir und Ritonavir verringern und die therapeutische Wirkung von Paxlovid reduzieren.

Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Arzneimitteln, die CYP3A4 inhibieren, kann die Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir und Ritonavir erhöhen.

Wirkungen von Paxlovid auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die CYP3A4-Substrate sind
Paxlovid (Nirmatrelvir/ Ritonavir) ist ein starker CYP3A-Inhibitor und erhöht die Plasmakonzentrationen primär über CYP3A metabolisierter Arzneimittel. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/ Ritonavir mit Arzneimitteln mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/ oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergehen, kontraindiziert (siehe Tabelle 1). Die gleichzeitige Anwendung von anderen CYP3A4-Substraten, die zu potenziell signifikanten Wechselwirkungen führen können (siehe Tabelle 1), sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt.

Arzneimittel, die CYP2D6-Substrate sind
Gemäß *In-vitro*-Studien hat Ritonavir eine hohe Affinität zu verschiedenen Cytochrom-P450 (CYP)-Isoformen und kann die Oxidation in der folgenden Reihenfolge in-



Paxlovid® 150 mg + 100 mg Filmtabletten

hibieren: CYP3A4 > CYP2D6. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid mit Arzneimitteln, die CYP2D6-Substrate sind, kann die CYP2D6-Substratkonzentration erhöhen.

Arzneimittel, die P-Glykoprotein-Substrate sind

Paxlovid weist ebenfalls eine hohe Affinität zum P-Glykoprotein (P-gp) auf und hemmt diesen Transporter, daher ist bei gleichzeitiger Gabe Vorsicht geboten. Es sollte eine engmaschige Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels erfolgen, und die Dosis kann entsprechend reduziert oder die gleichzeitige Anwendung vermieden werden.

Paxlovid kann die Glucuronidierung und Oxidation durch CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 induzieren und dadurch die Biotransformation einiger Arzneimittel, die über diese Stoffwechselwege metabolisiert werden, erhöhen. Dies kann zu einer verringerten systemischen Verfügbarkeit dieser Arzneimittel führen, was deren therapeutische Wirkung erniedrigen oder verkürzen kann.

Gemäß *In-vitro*-Studien besteht das Potenzial, dass Nirmatrelvir MDR1 und

OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen hemmt.

Die mit Paxlovid durchgeführten Studien zu den Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln zeigen, dass die Wechselwirkungen primär auf Ritonavir zurückzuführen sind. Daher gelten die Arzneimittelwechselwirkungen von Ritonavir auch für Paxlovid.

Die in Tabelle 1 aufgeführten Arzneimittel stellen eine Orientierungshilfe dar. Es handelt sich nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die kontraindiziert oder bei denen Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/Ritonavir möglich sind.

Siehe Tabelle 1

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Paxlovid bei Schwangeren vor, die Aufschluss über das Risiko arzneimittelassoziierter unerwünschter Wirkungen auf die Entwicklung des Fötus/ Embryos geben. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Paxlovid und als Vorsichtsmaßnahme für

7 Tage nach Abschluss der Behandlung mit Paxlovid vermeiden.

Die Anwendung von Ritonavir kann die Wirksamkeit kombinierter hormoneller Kontrazeptiva verringern. Patientinnen, die kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollte geraten werden, während der Behandlung mit Paxlovid und bis zum ersten Menstruationszyklus nach Beendigung der Behandlung mit Paxlovid eine andere wirksame Methode zur Empfängnisverhütung oder eine zusätzliche Barriere-Methode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Paxlovid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Daten zu Nirmatrelvir zeigten eine Entwicklungstoxizität bei Kaninchen (geringeres fötales Körpergewicht), jedoch nicht bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

Daten von einer großen Anzahl Frauen, die während der Schwangerschaft Ritonavir erhielten, weisen auf keine Erhöhung der Fehlbildungsraten im Vergleich zur beobachteten Rate aus populationsbasierten Fehlbildungsregistern hin.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
α ₁ -Adrenorezeptor-Antagonist	↑Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin können zu schwerer Hypotonie führen. Daher ist Alfuzosin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑Tamsulosin	Tamsulosin wird weitgehend metabolisiert, hauptsächlich durch CYP3A4 und CYP2D6, die beide von Ritonavir gehemmt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid ist zu vermeiden.
Amphetamin-Derivate	↑Amphetamin	Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen ist zu erwarten, dass sich die Konzentrationen von Amphetamin und seinen Derivaten erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Paxlovid wird eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen.
Analgetika	↑Buprenorphin (57 %, 77 %)	Der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und seinen aktiven Metaboliten führte bei Opioid-toleranten Patienten nicht zu klinisch signifikanten pharmakodynamischen Veränderungen. Deshalb ist eine Dosisanpassung von Buprenorphin bei gleichzeitiger Anwendung möglicherweise nicht notwendig.
	↑Fentanyl, ↑Oxycodon	Ritonavir inhibiert CYP3A4 und infolgedessen ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen dieser narkotischen Analgetika erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid notwendig ist, ist eine Dosisreduktion der narkotischen Analgetika in Betracht zu ziehen, und die therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen (einschließlich Atemdepression) sind engmaschig zu überwachen. Für weitere Informationen siehe die jeweiligen Fachinformationen.
	↓Methadon (36 %, 38 %)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, kann aufgrund der Induktion der Glucuronidierung eine Dosiserhöhung von Methadon notwendig werden. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten auf die Methadon-Therapie muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.
	↓Morphin	Aufgrund der Induktion der Glucuronidierung kann bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, der Morphinspiegel erniedrigt werden.
	↑Pethidin	Die gleichzeitige Anwendung könnte zu verstärkten oder verlängerten Opioideffekten führen. Ist die gleichzeitige Anwendung erforderlich, muss eine Dosisreduktion von Pethidin in Betracht gezogen werden. Patienten sind auf Atemdepression und Sedierung zu überwachen.
	↓Piroxicam	Verringerte Piroxicam-Exposition aufgrund der CYP2C9-Induktion durch Paxlovid.
Antianginöse Arzneimittel	↑Ranolazin	Es ist zu erwarten, dass sich die Serumkonzentration von Ranolazin aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung mit Ranolazin ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

August 2024 spcde-v18pax-ft-0

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
Antiarrhythmika	↑Amiodaron, ↑Flecainid	Da ein Risiko für eine erhebliche Erhöhung der Exposition gegenüber Amiodaron oder Flecainid und somit auch für damit verbundene unerwünschte Ereignisse besteht, sollte eine gleichzeitige Anwendung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre Konsultation kann eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.
	↑Digoxin	Diese Wechselwirkung könnte auf eine Veränderung des P-gp-vermittelten Digoxin-Effluxes durch Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, beruhen. Es ist zu erwarten, dass sich die Konzentration von Digoxin erhöht. Wenn möglich, sollten die Digoxin-Spiegel und die Sicherheit und Wirksamkeit der Digoxin-Anwendung überwacht werden.
	↑Disopyramid	Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Disopyramid erhöhen. Dies könnte zu einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse, wie z. B. Herzrhythmusstörungen, führen. Vorsicht ist geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Disopyramid wird empfohlen, sofern verfügbar.
	↑Dronedaron, ↑Propafenon, ↑Chinidin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Dronedaron, Propafenon und Chinidin erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antiasthmatika	↓Theophyllin (43 %, 32 %)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir kann durch eine CYP1A2-Induktion eine erhöhte Dosis von Theophyllin erforderlich sein.
Arzneimittel gegen Krebskrankungen	↑Abemaciclib	Die Serumkonzentration ist möglicherweise aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib und Paxlovid sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung als unvermeidbar angesehen wird, müssen die Empfehlungen zur Dosisanpassung in der Fachinformation zu Abemaciclib berücksichtigt werden. Patienten sind auf Abemaciclib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
	↑Afatinib	Die Serumkonzentration erhöht sich möglicherweise aufgrund der akuten Inhibition des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) und des P-gp durch Ritonavir. Das Ausmaß der Erhöhung von AUC und C _{max} ist abhängig vom Zeitpunkt der Anwendung von Ritonavir. Vorsicht ist bei der Anwendung von Afatinib mit Paxlovid geboten (siehe Fachinformation zu Afatinib). Patienten sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
	↑Apalutamid	Apalutamid ist ein mäßiger bis starker CYP3A4-Induktor. Dies kann zu einer verringerten Nirmatrelvir/ Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Darüber hinaus kann die Serumkonzentration von Apalutamid ansteigen, wenn Apalutamid gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, was zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einschließlich Krampfanfällen führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Apalutamid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑Ceritinib	Die Serumkonzentration von Ceritinib erhöht sich möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Ceritinib mit Paxlovid. Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe Fachinformation zu Ceritinib. Patienten sind auf Ceritinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastin, ↑Vincristin	Die Serumkonzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir ansteigen und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen.
	↑Encorafenib, ↑Ivosidenib	Wenn Encorafenib oder Ivosidenib gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, sind die Serumkonzentrationen von Encorafenib oder Ivosidenib möglicherweise erhöht, wodurch das Toxizitätsrisiko, einschließlich des Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen, wie der Verlängerung des QT-Intervalls, erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib oder Ivosidenib ist zu vermeiden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und Ritonavir muss angewendet werden, müssen die Patienten sorgfältig überwacht werden.
	↑Fostamatinib	Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib mit Ritonavir kann die Exposition des Fostamatinib-Metaboliten R406 erhöhen, was zu dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Neutropenie, Hypertonie oder Diarrhö führen kann. Bei Auftreten solcher Nebenwirkungen sind die Empfehlungen zur Dosisreduktion in der Fachinformation zu Fostamatinib zu beachten.
	↑Ibrutinib	Aufgrund der CYP3A4- Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Ibrutinib und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko von Toxizitäten, einschließlich des Risikos eines Tumolyse-syndroms, kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib und Ritonavir ist zu vermeiden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und Ritonavir angewendet werden muss, ist die Ibrutinib-Dosis auf 140 mg zu senken und der Patient engmaschig auf Toxizitäten zu überwachen.
	↑Neratinib	Die Serumkonzentration ist möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Neratinib ist kontraindiziert, da das Risiko für schwerwiegende und/ oder lebensbedrohliche Reaktionen einschließlich Hepatotoxizität erhöht ist (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Arzneittelklasse	Arzneittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
Arzneittel gegen Krebserkrankungen	↑Venetoclax	Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko für ein Tumorlysesyndrom bei der Therapieeinleitung und während der Dosisescalation kommen. Daher ist Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosisescalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-Dosis um mindestens 75 % verringert werden, wenn gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe Dosierungsanleitung der Fachinformation zu Venetoclax).
Antikoagulanzen	↑Apixaban	Die Kombination von P-gp und starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Blutspiegel von Apixaban und das Risiko für Blutungen. Die Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Apixaban mit Paxlovid hängen von der Apixaban-Dosis ab. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Apixaban.
	↑Dabigatran (94 %, 133 %)*	Bei gleichzeitiger Anwendung von Paxlovid wird eine Erhöhung der Dabigatran-Konzentrationen erwartet, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Daher ist die Dabigatran-Dosis zu reduzieren oder die gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Für weitere Informationen sollte die Dabigatran Fachinformation zu Rate gezogen werden.
	↑Rivaroxaban (153 %, 53 %)	Die Inhibition von CYP3A und P-gp führt zu erhöhten Plasmaspiegeln und pharmakodynamischen Effekten von Rivaroxaban, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen können. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Paxlovid bei Patienten, die Rivaroxaban erhalten, nicht empfohlen.
	Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9 %, 9 %), ↓↔R-Warfarin (33 %)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir führt die Induktion von CYP1A2 und CYP2C9 zu einer Erniedrigung des R-Warfarin-Spiegels, während nur geringfügige Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin beobachtet wurden. Erniedrigte R-Warfarin-Spiegel können zu einer verminderten Antikoagulation führen. Deshalb wird die Überwachung der Antikoagulationsparameter bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin mit Ritonavir empfohlen.
Antikonvulsiva	Carbamazepin*, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon	Carbamazepin erniedrigt die AUC bzw. C _{max} von Nirmatrelvir um 55 % bzw. 43 %. Phenobarbital, Phenytoin und Primidon sind starke CYP3A4-Induktoren. Dies kann zu einer verringerten Nirmatrelvir- und Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑Clonazepam	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Paxlovid kann eine Dosisreduktion von Clonazepam erforderlich sein, und eine klinische Überwachung wird empfohlen.
	↓Divalproex, Lamotrigin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, induziert die Oxidation durch CYP2C9 und die Glucuronidierung. Als Folge wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumkonzentration oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir wird empfohlen.
Antikortikosteroide	↑Ketoconazol (3,4-fach, 55 %)	Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Ketoconazol. Aufgrund eines erhöhten Auftretens von gastrointestinalen und hepatischen Nebenwirkungen muss eine Dosisreduktion von Ketoconazol bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in Betracht gezogen werden.
Antidepressiva	↑Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin	Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentrationen von Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, wird empfohlen.
Arzneittel gegen Gicht	↑Colchicin	Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir wird ein Anstieg der Colchicin-Konzentration erwartet. Lebensbedrohliche und tödliche Wechselwirkungen wurden von Patienten berichtet, die mit Colchicin und Ritonavir (CYP3A4- und P-gp-Inhibition) behandelt wurden. Die gleichzeitige Anwendung von Colchicin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antivirale Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen	↑Glecaprevir/ Pibrentasvir	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der P-gp-, BCRP- und OATP1B-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/ Pibrentasvir und Paxlovid wird wegen des erhöhten Risikos eines Anstiegs der Alanin-Aminotransferase (ALT) durch eine erhöhte Glecaprevir-Exposition nicht empfohlen.
	↑Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der OATP1B-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und Paxlovid wird nicht empfohlen. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir.

August 2024 spcde-v18pax-ft-0

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
Antihistaminika	↑Fexofenadin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, kann den P-gp-vermittelten Fexofenadin-Efflux verändern und die Fexofenadin-Konzentration steigern.
	↑Loratadin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Loratadin erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Loratadin mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.
	↑Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Terfenadin. Dadurch erhöht sich das Risiko schwerer Herzrhythmusstörungen durch diesen Wirkstoff. Die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HIV-Arzneimittel	↑Bictegravir/ ↔Emtricitabin/ ↑Tenofovir	Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Bictegravir durch CYP3A-Inhibition signifikant erhöhen. Es wird erwartet, dass Ritonavir die Resorption von Tenofoviralfenamid durch Inhibition von P-gp erhöht, wodurch sich die systemische Konzentration von Tenofovir erhöht.
	↑Efavirenz (21 %)	Eine höhere Nebenwirkungsrate (z. B. Schwindelgefühl, Übelkeit, Parästhesien) und abnormale Laborwerte (erhöhte Leberenzyme) wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz mit Ritonavir beobachtet.
	↑Maraviroc (161 %, 28 %)	Ritonavir erhöht die Serumkonzentration von Maraviroc infolge der CYP3A-Inhibition. Maraviroc kann zusammen mit Ritonavir angewendet werden, um die Maraviroc-Exposition zu erhöhen. Für weitere Informationen sollte die Maraviroc Fachinformation zu Rate gezogen werden.
	↓Raltegravir (16 %, 1 %)	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Raltegravir resultiert in einer geringfügigen Abnahme der Raltegravir-Plasmakonzentrationen.
	↓Zidovudin (25 %, nicht ermittelt)	Ritonavir induziert möglicherweise die Glucuronidierung von Zidovudin. Dies äußert sich in einer leichten Erniedrigung der Zidovudin-Plasmakonzentrationen. Eine Dosisanpassung sollte nicht notwendig sein.
Antiinfektiva	↓Atovaquon	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, induziert die Glucuronidierung. Als Folge wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentration von Atovaquon erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumkonzentration oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Anwendung von Atovaquon mit Ritonavir wird empfohlen.
	↑Bedaquilin	Wechselwirkungsstudien, in denen nur Ritonavir angewendet wurde, sind nicht verfügbar. Aufgrund des Risikos von unerwünschten Ereignissen, die mit Bedaquilin in Zusammenhang stehen, sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden. Falls der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin mit Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Überwachung des Elektrokardiogramms und der Transaminasen wird empfohlen (siehe Fachinformation zu Bedaquilin).
	↑Clarithromycin (77 %, 31 %), ↓14-OH-Clarithromycin-Metabolit (100 %, 99 %)	Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich sein. Clarithromycin-Dosierungen, die mehr als 1 g pro Tag betragen, dürfen nicht zusammen mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, verabreicht werden. Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung sollte eine Reduktion der Clarithromycin-Dosis in Betracht gezogen werden: Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 50 % bei Patienten mit einer Kreatininclearance von 30 bis 60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2 zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung).
	Delamanid	Wechselwirkungsstudien, in denen nur Ritonavir angewendet wurde, sind nicht verfügbar. In einer Wechselwirkungsstudie bei gesunden Probanden mit 100 mg Delamanid zweimal täglich und 400/100 mg Lopinavir/ Ritonavir zweimal täglich für 14 Tage erhöhte sich die Exposition gegenüber dem Delamanid-Metaboliten DM-6705 um 30 %. Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung assoziiert mit DM-6705 und falls die gleichzeitige Einnahme von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Überwachung während der gesamten Paxlovid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Fachinformation zu Delamanid).
	↑Erythromycin ↑Itraconazol*	Itraconazol erhöht die AUC bzw. C _{max} von Nirmatrelvir um 39% bzw. 19%. Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Itraconazol und Erythromycin erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin oder Itraconazol mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.
	↑Fusidinsäure (systemischer Weg)	In Anbetracht des Risikos für eine erhebliche Erhöhung der Exposition gegenüber Fusidinsäure (systemischer Weg) und damit verbundener unerwünschter Ereignisse sollte eine gleichzeitige Anwendung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre Konsultation kann eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
Antinfektiva	↑Rifabutin (4-fach, 2,5-fach), ↑25-O-desacetyl Rifabutin-Metabolit (38-fach, 16-fach)	Aufgrund des starken Anstiegs der AUC von Rifabutin kann die Reduktion der Rifabutin-Dosierung auf 150 mg dreimal pro Woche bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, indiziert sein.
	Rifampicin, Rifapentin	Rifampicin und Rifapentin sind starke CYP3A4-Induktoren. Dies kann zu einer verringerten Nirmatrelvir-/ Ritonavir-Exposition, einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenz führen. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin oder Rifapentin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	Sulfamethoxazol/ Trimethoprim	Eine Dosisanpassung von Sulfamethoxazol/ Trimethoprim während der gleichzeitigen Ritonavir-Behandlung sollte nicht notwendig sein.
	↓Voriconazol (39 %, 24 %)	Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, sollte vermieden werden, es sei denn, die Nutzen-Risiko-Abwägung rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
Antipsychotika	↑Clozapin,	In Anbetracht des Risikos für eine erhebliche Erhöhung der Exposition gegenüber Clozapin und damit verbundener unerwünschter Ereignisse sollte eine gleichzeitige Anwendung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre Konsultation kann eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.
	↑Haloperidol, ↑Risperidon, ↑Thioridazin	Ritonavir hemmt wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentration von Haloperidol, Risperidon und Thioridazin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, wird empfohlen.
	↑Lurasidon	Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentration von Lurasidon aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung mit Lurasidon ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑Pimozid	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Pimozid erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑Quetiapin	Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentration von Quetiapin aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).
Arzneimittel zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie	↑Silodosin	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für orthostatische Hypotonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
β ₂ -Agonist (lang wirksam)	↑Salmeterol	Ritonavir inhibiert CYP3A4, und infolgedessen wird eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentration von Salmeterol erwartet, was zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Salmeterol führt, einschließlich QT-Verlängerung, Herzklopfen und Sinustachykardie. Deshalb ist eine gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid zu vermeiden.
Calciumkanalblocker	↑Amlodipin, ↑Diltiazem, ↑Felodipin, ↑Nicardipin, ↑Nifedipin, ↑Verapamil	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A4, und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Calciumkanalblockern erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin oder Verapamil mit Ritonavir wird empfohlen.
	↑Lercanidipin	Die gleichzeitige Anwendung von Lercanidipin und Paxlovid sollte vermieden werden.
Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen	↑Aliskiren	Die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid ist zu vermeiden.
	↑Cilostazol	Eine Dosisanpassung von Cilostazol wird empfohlen. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Cilostazol.
	Clopidogrel	Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Clopidogrel können sich die Konzentrationen des aktiven Metaboliten von Clopidogrel verringern. Eine gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid ist zu vermeiden.
	↑Eplerenon	Die gleichzeitige Anwendung mit Eplerenon ist aufgrund des Potenzials für Hyperkaliämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑Ivabradin	Die gleichzeitige Anwendung mit Ivabradin ist aufgrund des Potenzials für Bradykardie oder Erregungsleitungsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑Ticagrelor	In Anbetracht des Risikos einer erheblichen Erhöhung der Ticagrelor-Exposition und der damit verbundenen unerwünschten Ereignisse sollte eine gleichzeitige Anwendung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre Konsultation kann eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.

Paxlovid® 150 mg + 100 mg Filmtabletten

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Potentiator	↑Elexacaftor/ Tezacaftor/Ivacaftor, ↑Ivacaftor, ↑Tezacaftor/Ivacaftor	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Paxlovid ist die Dosis zu verringern. Für weitere Informationen siehe die jeweiligen Fachinformationen.
	Lumacaftor/Ivacaftor	Aufgrund eines möglichen Verlusts des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenz ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
Dipeptidylpeptidase-4 (DPP4)-Inhibitoren	↑Saxagliptin	Eine Dosisanpassung von Saxagliptin wird empfohlen. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Saxagliptin.
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	↑Bosentan	Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Ritonavir kann möglicherweise die maximale Steady-State-Konzentration (C _{max}) und AUC von Bosentan erhöhen.
	↑Riociguat	Die Serumkonzentration erhöht sich möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit Paxlovid wird nicht empfohlen (siehe Fachinformation zu Riociguat).
Ergotaminderivate	↑Dihydroergotamin, ↑Ergometrin, ↑Ergotamin, ↑Methylergometrin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Ergotaminderivaten erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel	↑Cisaprid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cisaprid. Dadurch erhöht sich das Risiko schwerwiegender Herzrhythmusstörungen durch diesen Wirkstoff, weshalb die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).
Pflanzliche Zubereitungen	Johanniskraut	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten. Die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid ist aufgrund des Risikos verringerter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Wirkungen von Nirmatrelvir und Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	↑Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Bei HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Lovastatin und Simvastatin, deren Metabolisierung in hohem Ausmaß von CYP3A abhängt, wird bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, eine deutlich erhöhte Plasmakonzentration erwartet. Da eine erhöhte Konzentration von Lovastatin und Simvastatin Patienten für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, prädisponieren kann, ist die Kombination dieser Arzneimittel mit Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Metabolisierung von Atorvastatin ist in geringerem Ausmaß von CYP3A abhängig. Es wurde über eine Erhöhung der Rosuvastatin-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir berichtet, obwohl die Elimination von Rosuvastatin unabhängig von CYP3A ist. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht geklärt, könnte jedoch auf eine Inhibition von Transportern zurückzuführen sein. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin gegeben werden. Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin hängt nicht von CYP3A ab und Wechselwirkungen mit Ritonavir werden nicht erwartet. Ist eine Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren angezeigt, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.
Hormonelle Kontrazeptiva	↓Ethinylestradiol (40 %, 32 %)	Aufgrund der Erniedrigung der Ethinylestradiol-Konzentration müssen bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, Barriere- oder andere nicht-hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden. Ritonavir kann das Blutungsverhalten ändern und reduziert die Wirksamkeit östrogenhaltiger Kontrazeptiva.
Immunsuppressiva	↑Voclosporin	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für akute und/oder chronische Nephrotoxizität kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	Calcineurin-Inhibitoren: ↑Ciclosporin, ↑Tacrolimus mTOR-Inhibitoren: ↑Everolimus, ↑Sirolimus	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus erwartet. Die gleichzeitige Anwendung sollte nur bei engmaschiger und regelmäßiger Überwachung der Serumkonzentrationen des Immunsuppressivums in Betracht gezogen werden, um die Dosis des Immunsuppressivums gemäß den aktuellen Leitlinien zu reduzieren und eine Überdosierung und eine anschließende Zunahme schwerwiegender Nebenwirkungen des Immunsuppressivums zu vermeiden. Es ist wichtig, dass die engmaschige und regelmäßige Überwachung nicht nur während der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid erfolgt, sondern auch nach der Behandlung mit Paxlovid fortgesetzt wird. Wie allgemein für das Management von Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln empfohlen, ist die Konsultation einer multidisziplinären Gruppe erforderlich, um die Komplexität dieser gleichzeitigen Anwendung zu bewältigen (siehe Abschnitt 4.4).
Januskinase(JAK)-Inhibitoren	↑Tofacitinib	Eine Dosisanpassung von Tofacitinib wird empfohlen. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Tofacitinib.
	↑Upadacitinib	Die Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Upadacitinib mit Paxlovid hängen vom Anwendungsgebiet von Upadacitinib ab. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Upadacitinib.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
Lipidsenker	↑Lomitapid	CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Exposition von Lomitapid, wobei starke Inhibitoren die Exposition um das etwa 27-fache erhöhen. Aufgrund der CYP3A- Inhibition durch Ritonavir wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Lomitapid erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Fachinformation zu Lomitapid) (siehe Abschnitt 4.3).
Arzneimittel gegen Migräne	↑Eletriptan	Die gleichzeitige Anwendung von Eletriptan innerhalb von mindestens 72 Stunden nach Paxlovid ist aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, einschließlich kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑Rimegepant	Die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid ist zu vermeiden.
Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten	↑Finerenon	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, einschließlich Hyperkaliämie, Hypotonie und Hyponatriämie, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Muskarinrezeptor-Antagonist	↑Darifenacin	In Anbetracht des Risikos eines erheblichen Anstiegs der Darifenacin-Exposition und der damit verbundenen unerwünschten Ereignisse sollte eine gleichzeitige Verabreichung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre Konsultation kann eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.
	↑Solifenacin	In Anbetracht des Risikos eines erheblichen Anstiegs der Exposition gegenüber Solifenacin und der damit verbundenen unerwünschten Ereignisse sollte eine gleichzeitige Anwendung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre Konsultation kann eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.
Neuropsychiatrische Wirkstoffe	↑Aripiprazol, ↑Brexiprazol, ↑Cariprazin	Eine Dosisanpassung von Aripiprazol, Brexiprazol und Cariprazin wird empfohlen. Für weitere Informationen siehe die jeweiligen Fachinformationen.
Opioid-Antagonisten	↑Naloxegol	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund möglicher Opioid-Entzugssymptome kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Phosphodiesterase (PDE-5)-Inhibitoren	↑Avanafil (13-fach, 2,4-fach) ↑Sildenafil (11-fach, 4-fach) ↑Tadalafil (124 %, ↔) ↑Vardenafil (49-fach, 13-fach)	Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil, Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Sedativa/ Hypnotika	↑Alprazolam (2,5-fach, ↔)	Der Metabolismus von Alprazolam wird nach Anwendung von Ritonavir inhibiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.
	↑Buspiron	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.
	↑Clorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam	Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit parenteralem Midazolam angewendet wird, sollte dies auf der Intensivstation (ITS) oder in einer ähnlichen Einrichtung vorgenommen werden, um eine enge klinische Überwachung und, im Falle einer Atemdepression und/ oder einer verlängerten Sedierung, geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, insbesondere dann, wenn mehr als eine Dosis Midazolam angewendet wird.
	↑Triazolam (> 20-fach, 87 %)	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Triazolam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Schlafmittel	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem und Ritonavir können unter engmaschiger Überwachung auf übermäßige sedative Effekte gleichzeitig angewendet werden.

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
Mittel zur Raucherentwöhnung	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion wird hauptsächlich über CYP2B6 metabolisiert. Es wird erwartet, dass es bei gleichzeitiger Anwendung von Bupropion mit wiederholten Ritonavir-Dosen zu erniedrigten Bupropion-Plasmakonzentrationen kommt. Es wird davon ausgegangen, dass diese Effekte die Induktion der Bupropion-Metabolisierung widerspiegeln. Die empfohlene Bupropion-Dosis sollte jedoch nicht überschritten werden, da sich gezeigt hat, dass Ritonavir CYP2B6 <i>in vitro</i> inhibiert. Im Gegensatz zur Langzeit-Anwendung von Ritonavir gab es bei einer kurzzeitigen Anwendung von niedrigen Ritonavir-Dosen (zweimal täglich 200 mg für 2 Tage) keine signifikante Wechselwirkung mit Bupropion. Das lässt darauf schließen, dass der Abfall der Bupropion-Konzentration erst einige Tage nach Beginn der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir einsetzt.
Steroide	Budesonid, Inhaliertes, injizierbares oder intranasales Fluticasonpropionat, Triamcinolon	Es wurden Fälle von systemischen Effekten der Kortikosteroide, einschließlich Cushing-Syndrom und Suppression der Nebennierenfunktion (die Cortisol-Plasmakonzentrationen sanken um 86 %), bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Ritonavir und inhalatives oder intranasales Fluticasonpropionat erhalten haben. Ähnliche Wirkungen können auch bei anderen Kortikosteroiden, die über CYP3A verstoffwechselt werden (z. B. Budesonid und Triamcinolon), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, mit diesen Glukokortikoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer Effekte der Kortikosteroide überwiegt. Eine Reduktion der Glukokorticoide-Dosis unter engmaschiger Überwachung der lokalen und systemischen Wirkungen oder ein Wechsel auf ein Glukokorticoide, das kein Substrat von CYP3A4 ist (z. B. Beclometason), sollten in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus kann beim Absetzen der Glukokorticoide die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.
	↑Dexamethason	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, hemmt CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Dexamethason erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Dexamethason mit Ritonavir wird empfohlen.
	↑Prednisolon (28 %, 9 %)	Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Prednisolon mit Ritonavir wird empfohlen. Die AUC des Metaboliten Prednisolon stieg um 37 % bzw. 28 % nach 4 bzw. 14 Tagen Ritonavir-Behandlung an.
Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie	Levothyroxin	Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle einer möglichen Wechselwirkung zwischen Ritonavir-haltigen Produkten und Levothyroxin berichtet. Bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, sollte mindestens ein Monat nach Beginn und/ oder Ende der Therapie mit Ritonavir eine Überwachung der TSH (Thyreoidea-stimulierendes Hormon)-Werte erfolgen.
Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten	↑Tolvaptan	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für Dehydratation, Hypovolämie und Hyperkaliämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Abkürzungen: ATL = Alanin-Aminotransferase; AUC = Fläche unter der Kurve (*area under the curve*)

* Ergebnisse aus mit Paxlovid durchgeführten Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen.

Tierexperimentelle Daten zu Ritonavir zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand erfordert eine Behandlung mit Paxlovid.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Paxlovid in der Stillzeit vor.

Es ist nicht bekannt, ob Nirmatrelvir beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergeht. Auch über die Auswirkungen von Nirmatrelvir auf das gestillte Neugeborene/ den Säugling oder die Milchproduktion ist nichts bekannt. Es gibt nur begrenzte veröffentlichte Daten, die zeigen, dass Ritonavir in der Muttermilch vorhanden ist. Es gibt keine Informationen über die Auswirkungen von Ritonavir auf das gestillte Neugeborene/ den Säugling oder auf die Milchproduktion. Ein Risiko für das Neugeborene/ den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das

Stillen sollte während der Behandlung und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Paxlovid unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten aus Studien am Menschen zur Auswirkung von Paxlovid (Nirmatrelvir und Ritonavir) oder Ritonavir alleine auf die Fertilität vor. Sowohl Nirmatrelvir als auch Ritonavir, jeweils separat getestet, hatten keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird erwartet, dass Paxlovid keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Paxlovid (Nirma-

trelvir/ Ritonavir 300 mg/100 mg) gemeldet wurden, waren Geschmacksstörungen (4,6 %), Diarrhö (3,0 %), Kopfschmerzen (1,2 %) und Erbrechen (1,2 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil des Arzneimittels basiert auf Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und Spontanberichten gemeldet wurden.

Die Nebenwirkungen in Tabelle 2 sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 11

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

Tabelle 2: Nebenwirkungen von Paxlovid

Systemorganklasse	Häufigkeits-kategorie	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
	Selten	Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit
	Gelegentlich	Abdominalschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Ausschlag*
	Selten	Toxisch-epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Pruritus*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Selten	Unwohlsein

* Diese Nebenwirkungen sind ebenfalls Manifestationen einer Überempfindlichkeitsreaktion.

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung von Paxlovid sollte allgemeine unterstützende Maßnahmen umfassen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Paxlovid.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Proteasehemmer, ATC-Code: J05AE30

Wirkmechanismus

Nirmatrelvir ist ein peptidomimetischer Inhibitor der SARS-CoV-2-Hauptprotease (*main protease*, M^{pro}), die auch als 3C-ähnliche Protease (3CL^{pro}) oder nsp5-Protease bezeichnet wird. Die Inhibition der SARS-CoV-2-M^{pro} macht das Protein unfähig, Polyproteinvorläufer zu verarbeiten, und verhindert so die Virusreplikation.

Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Nirmatrelvir und sorgt so

für eine höhere Plasmakonzentration von Nirmatrelvir.

Antivirale Aktivität

Nirmatrelvir zeigte eine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2-Infektionen von differenzierten normalen humanen Bronchialepithel (dNHBE)-Zellen, einer primären menschlichen Lungen-Alveolarepithelzelllinie (EC₅₀-Wert von 61,8 nM und EC₉₀-Wert von 181 nM) nach 3-tägiger Arzneimittelexposition.

Die antivirale Aktivität von Nirmatrelvir gegen die Omikron-Subvarianten 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 und XBB.1.5 wurde in Gegenwart eines P-gp-Inhibitors in Vero-E6-TMPRSS2-Zellen untersucht. Nirmatrelvir hatte einen medianen EC₅₀-Wert von 83 nM (Bereich: 39–146 nM) gegen die Omikron-Subvarianten, was einer ≤ 1,5-fachen Reduzierung des EC₅₀-Werts im Vergleich zum Isolat USA-WA1/2020 entspricht.

Zusätzlich wurde die antivirale Aktivität von Nirmatrelvir gegen die SARS-CoV-2-Varianten Alpha, Beta, Gamma, Delta, Lambda, Mu und Omikron BA.1 in Vero-E6-Zellen mit P-gp-Knockout untersucht. Nirmatrelvir hatte einen medianen EC₅₀-Wert von 25 nM (Bereich: 16–141 nM). Unter den getesteten Varianten wies die Beta-Variante mit einer 3,7-fachen Reduzierung des EC₅₀-Werts gegenüber USA-WA1/2020 die geringste Empfindlichkeit auf. Bei den anderen Varianten war der EC₅₀-Wert im Vergleich zu USA-WA1/2020 um das ≤ 1,1-Fache reduziert.

Antivirale Resistenz in Zellkulturen und biochemischen Assays

Mittels verschiedener Methoden, einschließlich SARS-CoV-2-Resistenzselektion, Tests mit rekombinanten SARS-CoV-2-Viren mit M^{pro}-Substitutionen sowie biochemischen Assays mit rekombinatem SARS-CoV-2-M^{pro} mit Aminosäuresubstitutionen, wurden Aminosäuren von SARS-CoV-2-M^{pro} identifiziert, die möglicherweise mit einer Resistenz gegen Nirmatrelvir in Zusammenhang stehen. In Tabelle 3 sind die M^{pro}-Substitutionen und Kombinationen von M^{pro}-Substitutionen dargestellt, die in Zellkulturen durch Nirmatrelvir selektierten SARS-CoV-2 beobachtet wurden. Die einzelnen M^{pro}-Substitutionen sind unabhängig davon aufgeführt, ob sie allein oder in Kombination mit anderen M^{pro}-Substitutionen auftraten. Zu beachten ist, dass S301P- und T304I-Substitutionen von M^{pro} die P6- und P3-Positionen der nsp5-/nsp6-Spaltungsstelle am C-Terminus von M^{pro} überlappen. Substitutionen an anderen M^{pro}-Spaltungsstellen wurden nicht mit einer Nirmatrelvir-Resistenz in Zellkulturen assoziiert. Die klinische Signifikanz dieser Substitutionen ist nicht bekannt.

Siehe Tabelle 3

Die meisten beobachteten einfachen und einige Doppel-M^{pro}-Aminosäuresubstitutionen, welche die Empfindlichkeit von SARS-CoV-2 gegenüber Nirmatrelvir verringerten, führten zu einer Verschiebung des EC₅₀-Werts um das < 5-Fache im Vergleich zum SARS-CoV-2-Wildtyp. Im Allgemeinen führten Dreifach- und einige Doppel-M^{pro}-Aminosäuresubstitutionen im Vergleich zum Wildtyp zu einem > 5-fachen Anstieg des EC₅₀-Werts. Die klinische Signifikanz dieser Substitutionen muss noch weiter untersucht werden.

Wiederanstieg der Viruslast

In einer Untergruppe von mit Paxlovid und Placebo behandelten Teilnehmern der Studie EPIC-HR wurde an Tag 10 und/oder Tag 14 ein Wiederanstieg viraler RNA im Nasensekret nach der Behandlung unabhängig von COVID-19-Symptomen beobachtet. Ein Wiederanstieg der Viruslast trat in der Studie EPIC-HR sowohl bei mit Paxlovid behandelten Teilnehmern als auch bei unbehandelten (Placebo-) Teilnehmern auf, jedoch war die Inzidenz im Paxlovid-Arm numerisch höher (6,3% gegenüber 4,2%). Der Wiederanstieg der Viruslast und das Wiederauftreten von COVID-19-Symptomen wurden nicht mit einer Progression zu einer schweren Erkrankung, einschließlich Hospitalisierung, Tod oder dem Auftreten einer Resistenz in Verbindung gebracht.

Tabelle 3: Durch Nirmatrelvir selektierte SARS-CoV-2-M^{pro}-Aminosäuresubstitutionen in Zellkultur (mit einem > 5-fachen Anstieg des EC₅₀-Werts)

S144A (2,2–5,3), E166V (25–288), P252L (5,9), T304I (1,4–5,5), T211+S144A (9,4), T211+E166V (83), T211+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), T211+S144A+T304I (27,8), T211+C160F+A173V+V186A+T304I (28,5), T211+A173V+T304I (15), L50F+F140L+L167F+T304I (54,7)
--

Paxlovid® 150 mg + 100 mg Filmtabletten

Klinische Wirksamkeit

Angaben zur Wirksamkeit von Paxlovid basieren auf der Zwischenanalyse sowie der unterstützenden endgültigen Analyse der Studie EPIC-HR, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2/3-Studie an nicht-hospitalisierten, symptomatischen, erwachsenen Teilnehmern mit laborbestätigter Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion. Geeignete Teilnehmer waren 18 Jahre und älter und wiesen mindestens einen der folgenden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf auf: Diabetes, Übergewicht (BMI > 25 kg/m²), chronische Lungenerkrankung (einschließlich Asthma), chronische Nierenerkrankung, aktuelles Rauchen, immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie, Herzerkrankung, Hypertonie, Sichelzellanämie, neurologische Entwicklungsstörungen, aktive Krebserkrankung, medizinisch bedingte technologische Abhängigkeit oder Alter ab 60 Jahre, unabhängig von den Begleiterkrankungen. Teilnehmer mit einem COVID-19-Symptombeginn von ≤ 5 Tagen wurden in die Studie aufgenommen. Personen mit einer bekannten früheren COVID-19-Infektion oder -Impfung wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg) oder Placebo oral alle 12 Stunden über 5 Tage. Primärer Wirksamkeitseckpunkt war der Anteil der Teilnehmer mit COVID-19-bedingten Hospitalisierungen oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28. Die Analyse wurde anhand des modifizierten Intent-to-Treat (mITT)-Analysesatzes (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 3 Tage, die zu Studienbeginn weder eine Behandlung mit einem therapeutischen mAk gegen COVID-19 erhielten noch eine solche erhalten sollten), des mITT1-Analysesatzes (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 5 Tage, die zu Studienbeginn weder eine Behandlung mit einem therapeutischen mAk gegen COVID-19 erhielten noch eine solche erhalten sollten) und des mITT2-Analysesatzes (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 5 Tage) durchgeführt.

Insgesamt 2 113 Teilnehmer wurden randomisiert und erhielten entweder Paxlovid oder Placebo. Bei Studienbeginn betrug das mittlere Alter der Teilnehmer 45 Jahre, wobei 12 % der Teilnehmer 65 Jahre oder älter waren (3 % waren 75 Jahre oder älter). 51 % der Teilnehmer waren männlich. 71 % waren Weiße, 4 % Schwarze oder Afroamerikaner, 15 % Asiaten und 41 % Hispano- oder Lateinamerikaner. 67 % der Teilnehmer hatten einen Symptombeginn von ≤ 3 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung. 80 % hatten einen BMI > 25 kg/m² (36 % einen BMI > 30 kg/m²), 11 % hatten Diabetes mellitus und weniger als 1 % der Studienpopulation hatte eine Immunschwäche. 49 % der Teilnehmer waren bei Studienbeginn serologisch negativ und 49 % waren serologisch positiv. Die mittlere Viruslast bei Studienbeginn betrug 4,71 log₁₀ Kopien/ml (SD 2,89). 27 % der Teilnehmer hatten eine Viruslast bei Studienbeginn von > 10⁷ (Kopien/ml). 6,0 % der Teilnehmer erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung entweder bereits eine Behandlung gegen COVID-19 mit einem thera-

peutischen mAk oder es war eine solche Behandlung geplant, weshalb sie aus der mITT- und mITT1-Analyse ausgeschlossen wurden. Die primäre SARS-CoV-2-Variante in beiden Behandlungsarmen war Delta (99 %), hauptsächlich der Subtyp Klade 21J.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale bei Studienbeginn waren zwischen der Paxlovid- und der Placebo-Gruppe ausgeglichen.

Die Bestimmung der primären Wirksamkeit erfolgte anhand einer geplanten Zwischenanalyse von 754 Teilnehmern in der mITT-Population. Die geschätzte Risikoreduktion betrug -6,5 % mit einem unangepassten 95 %-KI von (-9,3 % bis -3,7 %) und einem 95 %-KI von (-10,92 % bis -2,09 %) bei Anpassung für Multiplizität. Der 2-seitige p-Wert war < 0,0001 mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,002.

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse zum primären Endpunkt in der Population für die mITT1-Analyse für den vollständigen Datensatz bei Abschluss der Studie dargestellt.

Siehe Tabelle 4

Die geschätzte Risikoreduktion betrug -6,1 % mit einem 95 %-KI von (-8,2 % bis -4,1 %) bei Teilnehmern, die innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden, und -4,6 % mit einem 95 %-KI von (-7,4 % bis -1,8 %) in der mITT1-Untergruppe der Teilnehmer, die > 3 Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden.

In den Populationen für die finale mITT- und mITT2-Analyse wurden übereinstimmende Ergebnisse festgestellt. Insgesamt 1 318 Teilnehmer wurden in die mITT-Analysenpopulation eingeschlossen. Die Ereignisrate in der Paxlovid-Gruppe betrug 5/671 (0,75 %) und in der Placebo-Gruppe 44/647 (6,80 %).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 13

Die Wirksamkeitsergebnisse von mITT1 waren in allen Untergruppen der Teilnehmer konsistent, einschließlich Alter (≥ 65 Jahre) und BMI (BMI > 25 und BMI > 30) sowie Diabetes.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Paxlovid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung einer COVID-19 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/ Ritonavir wurde bei gesunden Teilnehmern und bei Teilnehmern mit leichter bis mäßiger COVID-19 untersucht.

Ritonavir wird zur Verbesserung der Pharmakokinetik zusammen mit Nirmatrelvir angewendet und führt zu einer höheren systemischen Konzentration und einer längeren Halbwertszeit von Nirmatrelvir.

Bei wiederholter Anwendung von Nirmatrelvir/ Ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg und 500 mg/100 mg zweimal täglich ist der Anstieg der systemischen Exposition im Steady State offenbar geringer als dosisproportional. Bei einer Mehrfachdosierung über einen Zeitraum von 10 Tagen wurde der Steady State an Tag 2 erreicht, mit einer etwa 2-fachen Akkumulation. Die systemische Exposition an Tag 5 war bei allen Dosierungen ähnlich wie an Tag 10.

Resorption

Nach peroraler Anwendung einer Einzeldosis Nirmatrelvir/ Ritonavir 300 mg/100 mg lag das geometrische Mittel der C_{max} von Nirmatrelvir bei 2,21 µg/ml und die AUC_{inf} im Steady State bei 23,01 µg*h/ml. Die mediane Zeit bis zur C_{max} (T_{max}) betrug

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse bei nicht-hospitalisierten Erwachsenen mit COVID-19, die innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden und bei Studienbeginn keine Behandlung mit mAk gegen COVID-19 erhielten (mITT1-Analysesatz^b)

	Paxlovid (n = 977)	Placebo (n = 989)
COVID-19-bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28		
n (%)	9 (0,9%)	64 (6,5%)
Verringerung im Vergleich zu Placebo ^a (95 %-KI), %	-5,64 (-7,31; -3,97)	
p-Wert	< 0,0001	
Mortalität jeglicher Ursache bis Tag 28, %	0	12 (1,2%)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; COVID-19 = Coronavirus-Krankheit 2019; mAk = monoklonaler Antikörper; mITT1 = modifizierter Intent-to-treat-Analysesatz 1 (alle Teilnehmer mit Randomisierung auf die Studienintervention, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhielten, die bis Tag 28 mindestens 1 Besuch nach Studienbeginn hatten, bei denen zu Studienbeginn weder eine Behandlung mit einem therapeutischen mAk gegen COVID-19 erfolgte, noch eine solche Therapie geplant war und deren Behandlung innerhalb von höchstens 5 Tagen nach dem ersten Auftreten von COVID-19-Symptomen eingeleitet wurde).

- Der geschätzte kumulative Anteil an hospitalisierten oder verstorbenen Teilnehmern bis Tag 28 wurde für jede Behandlungsgruppe mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet, wobei Teilnehmer ohne Hospitalisierungs- bzw. Mortalitätsstatus bis Tag 28 zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert wurden.
- Der Datenanalysesatz wurde aktualisiert, nachdem die Daten von 133 Teilnehmern aufgrund von GCP-Qualitätsproblemen nachträglich entfernt wurden.

Tabelle 5: COVID-19-Verlauf (Hospitalisierung oder Tod) bis Tag 28 bei symptomatischen Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines schweren Verlaufs; mITT1-Analysesatz

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Anzahl an Patienten	n = 977	n = 989
Serologie negativ	n = 475	n = 497
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod ^a (%)	8 (1,7 %)	56 (11,3 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95 %-KI], %	1,72 (0,86; 3,40)	11,50 (8,97; 14,68)
Geschätzte Verringerung im Vergleich zu Placebo (95 %-KI)	-9,79 (-12,86; -6,72)	
Serologie positiv	n = 490	n = 479
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,7 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tage [95 %-KI], %	0,20 (0,03; 1,44)	1,68 (0,84; 3,33)
Geschätzte Verringerung im Vergleich zu Placebo (95 %-KI)	-1,5 (-2,70; -0,25)	

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; COVID-19 = Coronavirus-Krankheit 2019; mITT1 = modifizierter Intent-to-treat-Analysesatz 1 (alle Teilnehmer mit Randomisierung auf die Studienintervention, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhielten, die zu Studienbeginn weder eine Behandlung mit einem therapeutischen monoklonalen Antikörper gegen COVID-19 erhalten hatten und bei denen keine solche Therapie geplant war und deren Behandlung innerhalb von höchstens 5 Tagen nach dem ersten Auftreten von COVID-19-Symptomen eingeleitet wurde).

Seropositivität war definiert als positives Ergebnis eines serologischen Immunoassays, der spezifisch für Wirtsantikörper gegen entweder S- oder N-Virusproteine ist.

Angabe der Differenz zwischen den Anteilen in den beiden Behandlungsgruppen und des 95 %-Konfidenzintervalls basierend auf der Normalannäherung der Daten.

a. COVID-19-bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache.

3,00 Stunden. Das arithmetische Mittel der terminalen Eliminationshalbwertszeit betrug 6,1 Stunden.

Nach peroraler Anwendung einer Einzeldosis Nirmatrelvir/ Ritonavir 300 mg/100 mg lag das geometrische Mittel der C_{max} von Ritonavir bei 0,36 µg/ml und die AUC_{inf} bei 3,60 µg·h/ml. Die mediane Zeit bis zur C_{max} (T_{max}) betrug 3,98 Stunden. Das arithmetische Mittel der terminalen Eliminationshalbwertszeit betrug 6,1 Stunden.

Auswirkungen einer Mahlzeit auf die orale Resorption

Bei Anwendung von 300 mg Nirmatrelvir (2 × 150 mg)/100 mg Ritonavir-Tabletten zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erhöhte sich die Nirmatrelvir-Exposition im Vergleich zu einer Anwendung im nüchternen Zustand (Anstieg der mittleren C_{max} um etwa 61 % und der mittleren AUC_{last} um etwa 20 %).

Verteilung

Die humane Plasmaproteinbindung von Nirmatrelvir beträgt etwa 69 %.

Die humane Plasmaproteinbindung von Ritonavir beträgt etwa 98 bis 99 %.

Biotransformation

In-vitro-Studien zur Untersuchung von Nirmatrelvir ohne gleichzeitige Gabe von Ritonavir lassen darauf schließen, dass Nirmatrelvir hauptsächlich durch Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert wird. Die Anwendung von Nirmatrelvir zusammen mit Ritonavir hemmt jedoch den Nirmatrelvir-Metabolismus. Im Plasma wurde als einzige mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende Substanz unverändertes Nirmatrelvir nachgewiesen. Geringere oxidative Metaboliten fanden sich in den Fäzes und im Urin.

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen wiesen CYP3A als wichtigste Isoform für den Ritonavir-Metabolismus nach, wobei CYP2D6 auch zur Bildung des oxidativen Metaboliten M-2 beiträgt.

Elimination

Primärer Ausscheidungsweg von Nirmatrelvir bei Anwendung mit Ritonavir war die Ausscheidung des intakten Arzneimittels über die Nieren. Etwa 49,6 % der angewendeten Nirmatrelvir-Dosis von 300 mg wurden im Urin und etwa 35,3 % in den Fäzes wiedergefunden. Nirmatrelvir war die vorherrschende mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehende Substanz, mit geringen Mengen an Metaboliten, die durch Hydrolysereaktionen in den Ausscheidungen entstanden. Die einzige quantifizierbare mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehende Substanz im Plasma war unverändertes Nirmatrelvir.

Untersuchungen am Menschen mit radioaktiv markiertem Ritonavir zeigten, dass die Ausscheidung von Ritonavir in erster Linie über das hepatobiliäre System erfolgt. Ca. 86 % der radioaktiv markierten Substanz wurden im Stuhl wiedergefunden. Vermutlich handelt es sich bei einem Teil davon um nicht resorbiertes Ritonavir.

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/ Ritonavir in Bezug auf Alter und Geschlecht wurde nicht untersucht.

Ethnische Herkunft und Zugehörigkeit

Die systemische Exposition bei japanischen Teilnehmern war numerisch geringer, unterschied sich aber nicht in klinisch bedeutsamer Weise von westlichen Teilnehmern.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ohne Nierenfunktionsstörung waren die C_{max} und die AUC von Nirmatrelvir bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung um 30 % bzw. 24 %, bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung um 38 % bzw. 87 % und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um 48 % bzw. 204 % höher.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir bei Teilnehmern mit mäßiger Leberfunktionsstörung unterschied sich nicht signifikant von derjenigen bei gesunden Kontrollpersonen ohne Leberfunktionsstörung. Das bereinigte geometrische Mittelverhältnis (90 %-KI) der AUC_{inf} und C_{max} von Nirmatrelvir im Vergleich zwischen einer mäßigen Leberfunktionsstörung (Test) und einer normalen Leberfunktion (Referenz) betrug jeweils 98,78 % (70,65 %; 138,12 %) bzw. 101,96 % (74,20 %; 140,11 %).

Nirmatrelvir/ Ritonavir wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/ Ritonavir

Bei einer Untersuchung von Nirmatrelvir in menschlichen Lebermikrosomen als einziges Substrat leistete CYP3A4 den größten Beitrag zum oxidativen Metabolismus von Nirmatrelvir. Ritonavir ist ein CYP3A-Inhibitor und führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Nirmatrelvir und anderen primär über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln. Trotz der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik könnten starke Inhibitoren und Induktoren die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir verändern.

Nirmatrelvir hemmt CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 oder CYP1A2 *in vitro* bei klinisch relevanten Konzentrationen nicht reversibel. *In-vitro*-Studienergebnisse zeigten, dass Nirmatrelvir ein Induktor von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2C9 sein kann. Die klinische Relevanz ist unbekannt. Basierend auf *In-vitro*-Daten hat Nirmatrelvir ein geringes Potenzial zur Inhibition von BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 und OCT2. Nirmatrelvir hat das Potenzial MDR1 und OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen zu hemmen.

Der Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/Ritonavir wurde mit Itraconazol (CYP3A-Inhibitor) und Carbamazepin (CYP3A-Induktor) untersucht. Das Test-/Referenzverhältnis des bereinigten geometrischen Mittelwerts für die AUC_{inf} und C_{max} von Nirmatrelvir betrug 44,50 % bzw. 56,82 % nach gleichzeitiger Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg mit mehreren oralen Dosen Carbamazepin. Das Test-/Referenzverhältnis des bereinigten geometrischen Mittelwerts für die AUC_{0-12h} und C_{max} von Nirmatrelvir betrug 138,82 % bzw. 118,57 % bei gleichzeitiger Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir mit mehreren Dosen Itraconazol, verglichen mit einer alleinigen Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir.

Die Wirkung von Nirmatrelvir/Ritonavir auf andere Arzneimittel wurde mit Midazolam

Paxlovid® 150 mg + 100 mg Filmtabletten

(CYP3A-Substrat) und Dabigatran (P-gp-Substrat) untersucht. Das Test-/Referenzverhältnis des bereinigten geometrischen Mittelwerts für die AUC_{inf} und C_{max} von Midazolam betrug 1 430,02 % bzw. 368,33 % bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam mit mehreren Dosen Nirmatrelvir/Ritonavir, verglichen mit einer alleinigen Anwendung von Midazolam. Das Test-/Referenzverhältnis des bereinigten geometrischen Mittelwerts für die AUC_{inf} und C_{max} von Dabigatran betrug 194,47 % bzw. 233,06 % nach Anwendung von Dabigatran mit mehreren Dosen Nirmatrelvir/Ritonavir, verglichen mit einer alleinigen Anwendung von Dabigatran.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine nicht-klinischen Sicherheitsstudien mit Nirmatrelvir in Kombination mit Ritonavir durchgeführt.

Nirmatrelvir

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität ergaben kein Risiko aufgrund von Nirmatrelvir. In Studien zur Fruchtbarkeit, zur embryofötalen Entwicklung oder zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurden keine schädlichen Wirkungen beobachtet. Eine Studie an trächtigen Kaninchen zeigte eine nachteilige Abnahme des fötalen Körpergewichts, ohne dass eine signifikante maternale Toxizität vorlag. Die systemische Exposition (AUC_{24}) in Kaninchen bei der maximalen Dosis, bei der keine nachteiligen Auswirkungen auf das fötale Körpergewicht festgestellt wurden, war etwa 3-mal so hoch wie die Exposition beim Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Dosis von Paxlovid.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Nirmatrelvir durchgeführt.

Ritonavir

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von Ritonavir erwiesen sich Leber, Netzhaut, Schilddrüse und Nieren als die wichtigsten Zielorgane. Die Leberveränderungen betrafen die Leberzellen, das Gallensystem und die Phagozyten und gingen mit einem Anstieg der Leberenzyme einher. Eine Hyperplasie des Netzhautpigmentepithels und eine Netzhautdegeneration wurden in allen Untersuchungen an Nagern, die mit Ritonavir durchgeführt wurden, festgestellt, nicht aber bei Hunden. Untersuchungen der Ultrastruktur lassen darauf schließen, dass diese Netzhautveränderungen Folgeerscheinungen einer Phospholipidose sind. Klinische Studien lieferten jedoch keine Hinweise auf durch die Prüfsubstanz induzierte Augenveränderungen beim Menschen. Sämtliche Veränderungen an der Schilddrüse waren nach Absetzen von Ritonavir reversibel. Klinische Untersuchungen am Menschen ergaben keine klinisch relevanten Veränderungen in Schilddrüsenfunktionstests.

Bei Ratten wurden Nierenveränderungen wie z. B. eine Degeneration der Nierenkanälchen, chronische Entzündung und Proteinurie festgestellt, die vermutlich auf speziesspezifische, spontane Erkrankungen zurückzuführen sind. Darüber hinaus wurden in klinischen Studien keine klinisch relevanten Nierenveränderungen festgestellt.

Genotoxizitätsstudien ergaben kein von Ritonavir ausgehendes Risiko. Langzeit-Karzinogenitätsstudien mit Ritonavir an Mäusen und Ratten ergaben ein für diese Spezies spezifisches tumor erzeugendes Potenzial, das jedoch für den Menschen als nicht relevant angesehen wird. Ritonavir hatte bei Ratten keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit. Die bei Ratten beobachtete Entwicklungstoxizität (Embryo-Letalität, vermindertes Körpergewicht des Fötus, Verzögerungen bei der Verknöcherung und viszerale Veränderungen, einschließlich eines verzögerten Hodenabstiegs) trat hauptsächlich bei einer maternal toxischen Dosierung auf. Die Entwicklungstoxizität bei Kaninchen (Embryo-Letalität, verringerte Wurfgröße und verringerte Fötusgewichte) trat bei einer maternal toxischen Dosierung auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Nirmatrelvir Filmtabletten

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Kolloidales Siliciumdioxid
Natriumstearylfumarat

Filmüberzug:
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol/Polyethylenglycol (E 1521)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Ritonavir Filmtabletten

Tablettenkern:
Copolydon
Sorbitanlaurat
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Calciumhydrogenphosphat
Natriumstearylfumarat

Filmüberzug:
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol/Polyethylenglycol (E 1521)
Hyprolose (E 463)
Talkum (E 553b)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus OPA/Al/PVC-Folie mit 30 Tabletten.

Ein Umkarton Paxlovid enthält 5 Tagesdosis-Blisterpackungen mit jeweils 30 Tabletten.

Jede Tagesdosis-Blisterpackung enthält 4 Tabletten Nirmatrelvir und 2 Tabletten Ritonavir für die Morgen- und Abenddosis.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1625/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Januar 2022

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Paxlovid 150 mg + 100 mg Filmtabletten:
30 Filmtabletten

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Paxlovid 150 mg + 100 mg Filmtabletten:
30 Filmtabletten

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0



Paxlovid® 150 mg + 100 mg Filmtabletten

August 2024 spcde-v18pax-ft-0

023638-70777-100

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

