

## **Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise**

### **Paxlovid Nirmatrelvir 150 mg und Ritonavir 100 mg Filmtabletten**

**Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und noch nicht durch die Europäische Arzneimittel-Agentur oder die zuständige deutsche Bundesoberbehörde zugelassen.** Bei diesen Texten handelt es sich nicht um regulatorisch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) verabschiedete Texte, sondern um durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte geprüfte Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise. Die hier enthaltenen Informationen können sich nach einer Zulassung von Paxlovid ändern.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 6.

---

## 1. ARZNEIMITTEL FÜR DIE ANWENDUNG

- **Bezeichnung des Arzneimittels:** Paxlovid
- **Wirkstoff(e):** Nirmatrelvir und Ritonavir
- **Darreichungsform:** Filmtabletten
- **Art der Anwendung:** zum Einnehmen
- **Stärke:** 150 mg Nirmatrelvir, 100 mg Ritonavir

## 2. NAME UND ADRESSE DES UNTERNEHMENS

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

### Kontakt in Deutschland:

PFIZER PHARMA GmbH  
Linkstr. 10  
10785 Berlin  
Tel.: 030 550055-51000  
Fax: 030 550054-10000

## 3. ZIELPOPULATION

Paxlovid wird angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffgabe benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Siehe Abschnitt 6.

## 4. VORAUSSETZUNGEN FÜR DEN VERTRIEB

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## 5. VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE ANWENDUNG

### 5.1 Dosierung

Nirmatrelvir muss gleichzeitig mit Ritonavir eingenommen werden. Wird Nirmatrelvir nicht gleichzeitig mit Ritonavir eingenommen, kommt es zu Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir, die nicht ausreichen, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen.

- **Dosierungsempfehlungen und Behandlungsdauer**

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 Auftreten von Symptomen angewendet werden.

Für den Therapiebeginn mit Paxlovid sollte der Nachweis eines positiven SARS-CoV-2-PCR-Tests oder Antigenschnelltests, welcher durch geschultes Personal durchgeführt wurde, vorliegen. Ein positives Ergebnis eines Antigenschnelltests sollte sobald wie möglich durch einen PCR-Test abgesichert werden.

#### Versäumte Dosen

Wenn der Patient eine Dosis ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 8 Stunden zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, die Einnahme der Dosis so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 8 Stunden oder länger zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge einzunehmen.

#### Erbrechen bei der Einnahme dieses Arzneimittels

Wenn ein Patient innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Paxlovid erbricht, sollte die gesamte Dosis nochmals eingenommen werden. Wenn ein Patient später als 30 Minuten nach der Einnahme erbricht, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Der Patient sollte den Rest des Behandlungsverlaufs abschließen.

#### ▪ **Besondere Patientengruppen**

##### Kinder und Jugendliche

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

##### Nierenfunktionsstörung

###### *Leicht*

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

###### *Mäßig*

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung sollte die Paxlovid-Dosis auf 150 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir alle 12 Stunden über 5 Tage reduziert werden, um eine erhöhte Toxizität aufgrund einer Überexposition zu vermeiden (diese Dosisanpassung wurde nicht klinisch geprüft).

Der Tagesblister enthält zwei getrennte Abschnitte, die jeweils 2 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.

###### *Schwer*

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde bisher keine geeignete Dosis festgelegt (siehe Abschnitt 6). Paxlovid ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) kontraindiziert, bis weitere Daten verfügbar sind (siehe Abschnitt 5.2).

##### Leberfunktionsstörung

###### *Leicht und mäßig*

Für Patienten mit leichter (Child-Pugh Klassifikation A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klassifikation B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Paxlovid erforderlich.

###### *Schwer*

Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik oder zur Unbedenklichkeit der Anwendung von Nirmatrelvir oder Ritonavir bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) vor, daher ist Paxlovid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).

▪ **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Paxlovid kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden.

**5.2 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 5.11 genannten sonstigen Bestandteile.

Paxlovid ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

Paxlovid ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.

Paxlovid ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen eine erhöhte Plasmakonzentration mit schwerwiegenden und/ oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergeht. Für weitere Informationen siehe Tabelle 1.

Paxlovid ist auch kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind, da damit signifikant reduzierte Nirmatrelvir/ Ritonavir-Konzentrationen im Plasma mit einem potenziellen Wirksamkeitsverlust und einer möglichen Resistenzbildung einhergehen können. Für weitere Informationen siehe Tabelle 1.

**Tabelle 1: Arzneimittel, die für die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kontraindiziert sind**

Arzneimittelklasse	Wirkstoff innerhalb der Klasse
<b>Erhöhte Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln</b>	
$\alpha_1$ -Adrenorezeptor-Antagonisten	Alfuzosin
Analgetika	Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen
Antianginöse Arzneimittel	Ranolazin
Onkologika	Neratinib Venetoclax
Antiarrhythmika	Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin
Antibiotika	Fusidinsäure
Arzneimittel gegen Gicht	Colchicin
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin
Antipsychotika/ Neuroleptika	Lurasidon, Clozapin Pimozid Quetiapin
Ergotaminderivate	Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin

Lipidsenker  HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren  Inhibitoren des Mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTTP)-	Lovastatin, Simvastatin  Lomitapid
PDE-5-Inhibitoren	Avanafil Sildenafil Vardenafil
Sedativa/ Hypnotika	Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetes Midazolam Triazolam
<b>Arzneimittel, die zu erniedrigten Konzentrationen von Nirmatrelvir / Ritonavir führen</b>	
Pflanzliche Zubereitungen	Johanniskraut
Antikonvulsiva Antiinfektiva	Carbamazepin <sup>a</sup> Rifampicin

a. Siehe Abschnitt 6, durchgeführte Studien zu Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/ Ritonavir.

### **5.3 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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.

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 angewendeter Arzneimittel führen;
- 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 (siehe Abschnitt 5.2). Tabelle 2 enthält auch potenziell signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 5.4). 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-Therapie geprüft und Patienten sollten auf mögliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dieser überwacht werden.

#### Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Ritonavir behandelt wurden, sind eine Erhöhung hepatischer Transaminasen sowie eine klinische manifeste Hepatitis sowie Ikterus aufgetreten. Paxlovid sollte deshalb bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen, Leberenzymveränderungen oder Hepatitis mit Vorsicht angewendet werden.

#### Risiko zur 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

Die Nirmatrelvir-Tablette enthält 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“.

### **5.4 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Paxlovid (Nirmatrelvir/ Ritonavir) ist ein CYP3A-Inhibitor und kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen primär über CYP3A metabolisierter Arzneimittel führen. Arzneimittel, die extensiv über CYP3A metabolisiert werden und einen hohen First-Pass-Metabolismus aufweisen, sind bei gleichzeitiger Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir offenbar am häufigsten von stark erhöhten Expositionen betroffen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir mit Arzneimitteln mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen erhöhte Konzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergehen, kontraindiziert (siehe Tabelle 1, Abschnitt 5.2).

Nirmatrelvir weist *in vitro* keine reversible Inhibition von CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 oder CYP1A2 bei klinisch relevanten Konzentrationen auf. *In-vitro*-Studienergebnisse zeigten, dass Nirmatrelvir ein Induktor von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2C9 sein könnte. Die klinische Relevanz ist unklar. Basierend auf den *in-vitro*-Daten hat Nirmatrelvir ein niedriges Potenzial BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 und OCT2 zu inhibieren. Es besteht die Möglichkeit, dass Nirmatrelvir in klinisch relevanten Konzentrationen MDR1, MATE1, OCT1 und OATP1B1 inhibiert.

Ritonavir hat eine hohe Affinität zu verschiedenen Cytochrom-P450 (CYP)-Isoformen und kann die Oxidation in der folgenden Reihenfolge inhibieren: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir hat ebenfalls eine hohe Affinität zum P-Glykoprotein (P-gp) und kann diesen Transporter hemmen. Ritonavir kann die Glucuronidierung und Oxidation durch CYP1A2, 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.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen CYP3A4-Substraten, die zu potenziell signifikanten Wechselwirkungen führen können, sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Tabelle 2).

Nirmatrelvir und Ritonavir sind CYP3A-Substrate, daher können CYP3A induzierende Arzneimittel die Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir und Ritonavir verringern und die therapeutische Wirkung von Paxlovid reduzieren.

Es wurden nur zwei Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien mit Paxlovid durchgeführt (siehe Abschnitt 6 zu Wechselwirkungsstudien, die mit Nirmatrelvir/Ritonavir durchgeführt wurden).

Die in Tabelle 1 (Abschnitt 5.2) und Tabelle 2 aufgeführten Wechselwirkungen entsprechen den Wechselwirkungen von Arzneimitteln im Zusammenhang mit der Anwendung von Ritonavir. Als Vorsichtsmaßnahme sollten sie auch für Paxlovid beachtet werden.

Die in Tabelle 1 (Abschnitt 5.2) und Tabelle 2 aufgeführten Arzneimittel stellen eine Orientierungshilfe dar. Es handelt sich nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, bei denen Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/Ritonavir möglich sind. Für umfassende Angaben sollten medizinische Fachkräfte geeignete Informationsquellen zu Rate ziehen.

**Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen**

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (Veränderung der AUC, Veränderung der C <sub>max</sub> )	Klinische Hinweise
α <sub>1</sub> -Adrenorezeptor-Antagonisten	↑ Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin können zu schwerer Hypotonie führen. Die gleichzeitige Anwendung ist demnach kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).
Amphetamin-Derivate	↑ Amphetamin	Ritonavir, als antiretrovirales Mittel angewendet, inhibiert möglicherweise CYP2D6. Es ist zu erwarten, dass die Konzentration von Amphetamin und seinen Derivaten dadurch erhöht wird. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Paxlovid wird eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen.
Analgetika	<p>↑ Buprenorphin (57 %, 77 %)            ↑ Norbuprenorphin (33 %, 108 %)</p> <p>↑ Pethidin,            ↑ Piroxicam,            ↑ Propoxyphen,</p> <p>↑ Fentanyl</p>	<p>Die Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und seinen aktiven Metaboliten führte nicht zu klinisch signifikanten pharmakodynamischen Veränderungen bei Opioid-toleranten Patienten. Eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung ist demnach nicht nötig.</p> <p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Norpethidin, Piroxicam und Propoxyphen können zu schwerer Atemdepression oder hämatologischen Anomalien führen (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Ritonavir inhibiert CYP3A4. Es ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentration von Fentanyl steigt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir ist eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen (einschließlich Atemdepression) empfohlen.</p>

**Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen**

	<p>↓ Methadon (36 %, 38 %)</p> <p>↓ Morphin</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir kann durch die Induktion der Glucuronidierung eine erhöhte Methadon-Dosis notwendig sein. Eine Dosisanpassung sollte basierend auf dem klinischen Ansprechen des Patienten auf die Methadontherapie in Betracht gezogen werden.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir kann der Morphinspiegel durch die Induktion der Glucuronidierung erniedrigt werden.</p>
Antianginöse Arzneimittel	↑ Ranolazin	Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen von Ranolazin erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Ranolazin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).
Antiarrhythmika	<p>↑ Amiodaron, ↑ Dronedaron, ↑ Flecainid, ↑ Propafenon, ↑ Chinidin</p> <p>↑ Digoxin</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir führt möglicherweise zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Propafenon und Chinidin und ist demnach kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Die Wechselwirkung kann auf eine Veränderung des P-gp-vermittelten Digoxin-Effluxes durch Ritonavir zurückzuführen sein.</p>
Antiasthmatika	↓ Theophyllin (43 %, 32 %)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir kann durch eine CYP1A2-Induktion eine erhöhte Dosis von Theophyllin notwendig sein.
Onkologika und Kinaseinhibitoren	<p>↑ Afatinib</p> <p>↑ Abemaciclib</p>	<p>Die Serumkonzentration kann aufgrund des <i>Breast Cancer Resistance Proteins</i> (BCRP) und der akuten P-gp-Inhibition durch Ritonavir erhöht werden. Das Ausmaß der Zunahme von AUC und C<sub>max</sub> ist von dem Zeitpunkt der Anwendung von Ritonavir abhängig. Vorsicht ist bei der Anwendung von Afatinib mit Nirmatrelvir/Ritonavir geboten (siehe auch Fachinformation von Afatinib). Auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Afatinib ist zu achten.</p> <p>Die Serumkonzentration kann aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir erhöht sein. Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib und Paxlovid muss vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung als unvermeidbar</p>



**Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen**

	<p>↑ Apalutamid</p> <p>↑ Ceritinib</p> <p>↑ Dasatinib, ↑ Nilotinib, ↑ Vincristin, ↑ Vinblastin</p> <p>↑ Encorafenib</p> <p>↑ Fostamatinib</p>	<p>eingeschätzt wird, sollte die Dosierungsanleitung der Fachinformation von Abemaciclib berücksichtigt werden. Auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Abemaciclib ist zu achten.</p> <p>Apalutamid ist ein mäßiger bis starker CYP3A4-Induktor und kann zu einer erniedrigten Exposition von Nirmatrelvir/Ritonavir und zu einem Wirksamkeitsverlust führen. Außerdem kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir die Serumkonzentrationen von Apalutamid erhöht werden, was zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einschließlich Krampfanfällen führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid mit Apalutamid wird nicht empfohlen.</p> <p>Die Serumkonzentrationen von Ceritinib können aufgrund der Inhibition von CYP3A und P-gp durch Ritonavir erhöht sein. Bei der Anwendung von Ceritinib mit Paxlovid ist Vorsicht geboten. Die Dosierungsanleitung in der Fachinformation von Ceritinib sollte berücksichtigt werden. Auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Ceritinib ist zu achten.</p> <p>Die Serumkonzentrationen können bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir erhöht sein, was zu einer erhöhten Inzidenz von unerwünschten Ereignissen führen kann.</p> <p>Die Serumkonzentrationen von Encorafenib können bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir erhöht sein, was das Risiko von Toxizität, einschließlich des Risikos schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wie QT-Intervall-Verlängerung, erhöhen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib und Ritonavir sollte vermieden werden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und Paxlovid muss angewendet werden, müssen die Patienten sorgfältig überwacht werden.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib mit Ritonavir kann die</p>
--	---	--

**Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen**

	<p>↑ Ibrutinib</p> <p>↑ Neratinib</p> <p>↑ Venetoclax</p>	<p>Exposition des Fostamatinib-Metaboliten R406 erhöhen, was zu dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Neutropenie, Bluthochdruck oder Diarrhö führen kann. Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Auftreten solcher Ereignisse sind der Fachinformation von Fostamatinib zu entnehmen.</p> <p>Die Serumkonzentrationen von Ibrutinib können aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht sein, was zu einem erhöhten Risiko für Toxizität, einschließlich des Risikos eines Tumorlyse-Syndroms, führt. Die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib und Ritonavir sollte vermieden werden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und Paxlovid angewendet werden muss, ist die Ibrutinib-Dosis auf 140 mg zu reduzieren und der Patient engmaschig auf Toxizität zu überwachen.</p> <p>Die Serumkonzentrationen können aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir erhöht sein. Die gleichzeitige Anwendung von Neratinib mit Paxlovid ist wegen möglicher schwerwiegender und/ oder lebensbedrohlicher Reaktionen einschließlich Hepatotoxizität kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Die Serumkonzentrationen können aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht sein, was zu einem erhöhten Risiko eines Tumorlyse-Syndroms bei der Therapieeinleitung und während der Dosisescalation führt (siehe Abschnitt 5.2 und siehe Fachinformation von Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosisescalation abgeschlossen haben und die eine konstante Tagesdosis von Venetoclax erhalten, ist die Venetoclax-Dosis um mindestens 75 % zu reduzieren, wenn es zusammen mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Dosierungsanleitung in der Fachinformation von Venetoclax).</p>
--	---	---

**Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen**

<p>Antikoagulanzen</p>	<p>↑ Rivaroxaban (153 %, 53 %)</p> <p>↑ Vorapaxar</p> <p>Warfarin          ↑↓ S-Warfarin (9 %, 9 %)          ↓↔ R-Warfarin (33 %)</p>	<p>Die Inhibition von CYP3A und P-gp führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Rivaroxaban, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen können. Daher wird die Anwendung von Paxlovid bei Patienten, die Rivaroxaban erhalten, nicht empfohlen.</p> <p>Die Serumkonzentrationen können aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht sein. Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar mit Paxlovid wird nicht empfohlen (siehe die Fachinformation von Vorapaxar).</p> <p>Die Induktion von CYP1A2 und CYP2C9 führt zu verminderten Plasmakonzentrationen von R-Warfarin, während bei der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir nur geringe pharmakokinetische Auswirkungen auf S-Warfarin festgestellt werden. Verminderte R-Warfarin-Plasmakonzentrationen können zu einer verminderten Antikoagulation führen. Daher wird empfohlen, die Koagulationsparameter zu überwachen, wenn Warfarin zusammen mit Paxlovid angewendet wird.</p>
<p>Antikonvulsiva</p>	<p>Carbamazepin</p> <p>↓ Divalproex, Lamotrigin, Phenytoin</p>	<p>Carbamazepin ist ein starker CYP3A4-Induktor, was zu einer verminderten Exposition von Nirmatrelvir und Ritonavir und einem Wirksamkeitsverlust führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Ritonavir induziert die Oxidation durch CYP2C9 und die Glucuronidierung und könnte daher die Plasmakonzentrationen von Antikonvulsiva verringern. Eine sorgfältige Überwachung der Serumspiegel oder der therapeutischen Wirkungen wird empfohlen, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Paxlovid angewendet werden. Phenytoin kann die Serumspiegel von Ritonavir verringern.</p>
<p>Antidepressiva</p>	<p>↑ Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin</p>	<p>Ritonavir in höheren Dosierungen hemmt wahrscheinlich CYP2D6 und führt daher zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin, Eine sorgfältige</p>

**Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen**

	<p>↑ Desipramin (145 %, 22 %)</p>	<p>Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen wird bei gemeinsamer Anwendung mit von Paxlovid empfohlen (siehe Abschnitt 5.4).</p> <p>Die AUC und <math>C_{max}</math> des 2-Hydroxy-Metaboliten sinkt um 15 % bzw. 67 %. Eine Dosisreduktion von Desipramin wird bei gleichzeitiger Anwendung mit Paxlovid empfohlen.</p>
Arzneimittel gegen Gicht	<p>↑ Colchicin</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Ritonavir sind erhöhte Plasmakonzentrationen von Colchicin zu erwarten. Lebensbedrohliche und tödliche Arzneimittelwechselwirkungen wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Ritonavir (CYP3A4- und P-gp-Inhibitor) berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Colchicin und Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).</p>
Antihistaminika	<p>↑ Fexofenadin</p> <p>↑ Loratadin</p>	<p>Ritonavir kann den P-gp-vermittelten Fexofenadin-Efflux verändern. Dies führt zu erhöhten Fexofenadin-Plasmakonzentrationen.</p> <p>Ritonavir inhibiert CYP3A4 und kann somit zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Loratadin führen. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen wird empfohlen, wenn Loratadin gleichzeitig mit Paxlovid angewendet wird.</p>
Antiinfektiva	<p>↑ Fusidinsäure</p> <p>↑ Rifabutin (4-fach, 2,5-fach)          ↑ 25-<i>O</i>-Desacetyl-Rifabutin-Metabolit (38-fach, 16-fach)</p> <p>Rifampicin</p>	<p>Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir ist der Anstieg der Plasmakonzentrationen sowohl von Fusidinsäure als auch Ritonavir wahrscheinlich. Deshalb ist eine gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Aufgrund des starken Anstiegs der AUC von Rifabutin, kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir eine Reduzierung der Rifabutin-Dosis auf 150 mg dreimal wöchentlich indiziert sein.</p> <p>Rifampicin ist ein starker CYP3A4-Induktor, was zu einer verminderten Plasmakonzentration von Nirmatrelvir/Ritonavir und einem Wirksamkeitsverlust führen kann. Eine</p>

**Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen**

		gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).
	↓ Voriconazol (39 %, 24 %)	Eine gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Ritonavir sollte vermieden werden, außer wenn eine Nutzen-Risiko-Bewertung für den Patienten die Verwendung von Voriconazol rechtfertigt.
	↑ Ketoconazol (3,4-fach, 55 %)	Ritonavir inhibiert den CYP3A4-vermittelten Metabolismus von Ketoconazol. Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir sollte eine Dosisreduktion von Ketoconazol erwogen werden, aufgrund einer erhöhten Risikos für das Auftreten von gastrointestinalen und hepatischen Nebenwirkungen.
	↑ Itraconazol <sup>a</sup> , ↑ Erythromycin	Ritonavir inhibiert CYP3A4. Folglich steigen die Plasmakonzentrationen von Itraconazol und Erythromycin an. Eine engmaschige Überwachung der therapeutischen Effekte und Nebenwirkungen ist empfohlen, wenn Erythromycin oder Itraconazol zusammen mit Paxlovid eingenommen wird.
	↓ Atovaquon	Ritonavir induziert die Glucuronidierung. Als Folge ist eine reduzierte Plasmakonzentration von Atovaquon zu erwarten. Die Plasmakonzentrationen oder die therapeutischen Effekte sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Paxlovid mit Atovaquon sorgfältig überwacht werden.
	↑ Bedaquilin	Wechselwirkungsstudien, in denen nur Ritonavir verwendet wurde, sind nicht verfügbar. Es sollte wegen des Risikos für Nebenwirkungen durch Bedaquilin auf eine gleichzeitige Anwendung verzichtet werden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt, muss eine gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin mit Paxlovid mit Vorsicht erfolgen. Empfohlen sind häufigere Überwachung des Elektrokardiogramms und des Transaminasespiegels (siehe Fachinformation zu Bedaquilin).

**Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen**

	<p>Delamanid</p> <p>↑ Clarithromycin (77 %, 31 %)          ↓ 14-OH-Clarithromycin-Metabolit (100 %, 99 %)</p> <p>Sulfamethoxazol/          Trimethoprim</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Lopinavir/Ritonavir war die Exposition des Delamanid-Metaboliten DM-6705 um 30% erhöht. Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung in Verbindung mit DM-6705 wird, wenn die gleichzeitige Anwendung von Delamanid mit Paxlovid als notwendig erachtet wird, eine sehr häufige EKG-Überwachung während der gesamten Behandlungsdauer von Paxlovid empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation von Delamanid).</p> <p>Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion von Clarithromycin aufgrund seines breiten therapeutischen Fensters nicht notwendig. Bei Clarithromycin-Dosen von mehr als 1 g pro Tag sollte keine gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid erfolgen. Bei Patienten mit Nierenversagen sollte eine Reduktion der Clarithromycin-Dosis in Betracht gezogen werden: für Patienten mit einer Creatinin-Clearance im Bereich 30 bis 60 ml/min sollte die Dosis um 50 % reduziert werden; bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min sollte die Dosis um 75 % reduziert werden.</p> <p>Eine Dosisanpassung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim sollte bei einer Begleittherapie mit Paxlovid nicht erforderlich sein.</p>
--	---	---

**Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen**

<p>Anti-HIV- Proteaseinhibitoren</p>	<p>↑ Atazanavir (86 %, 11-fach)</p> <p>↑ Darunavir (14-fach)</p> <p>↑ Fosamprenavir (2,4-fach, 11-fach, gemessen als Amprenavir)</p>	<p>Ritonavir erhöht die Serumkonzentration von Atazanavir als Folge der CYP3A4-Inhibition. Für weitere Informationen sollten Ärzte die Fachinformation zu Atazanavir lesen.</p> <p>Ritonavir erhöht die Serumkonzentration von Darunavir als Folge der CYP3A4-Inhibition. Darunavir muss zusammen mit Ritonavir angewendet werden, um seine therapeutische Wirkung zu gewährleisten. Für weitere Informationen siehe Fachinformation zu Darunavir.</p> <p>Ritonavir erhöht die Serumkonzentration von Amprenavir (aus Fosamprenavir) als Folge der CYP3A4-Inhibition. Fosamprenavir muss zusammen mit Ritonavir angewendet werden, um seine therapeutische Wirkung zu gewährleisten. Für weitere Informationen sollten Ärzte die Fachinformation zu Fosamprenavir lesen.</p>
<p>Arzneimittel gegen HIV</p>	<p>↑ Efavirenz (21 %)</p> <p>↑ Maraviroc (161 %, 28 %)</p> <p>↓ Raltegravir (16 %, 1 %)</p> <p>↓ Zidovudin (25 %, ND)</p>	<p>Es ist eine höhere Anzahl an Nebenwirkungen (z. B. Schwindel, Übelkeit, Parästhesien) und abnormalen Laborbefunden (erhöhte Leberenzyme) zu beobachten, wenn Efavirenz gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird.</p> <p>Ritonavir erhöht die Serumkonzentration von Maraviroc als Folge der CYP3A4-Inhibition. Maraviroc kann mit Ritonavir angewendet werden, um die Wirkung von Maraviroc zu erhöhen. Für weitere Informationen siehe Fachinformation zu Maraviroc.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Raltegravir führt zu einer geringfügigen Reduktion der Raltegravir-Plasmakonzentrationen.</p> <p>Ritonavir kann die Glucuronidierung von Zidovudin induzieren, was folglich zu einem geringfügig verminderten Serumspiegel von Zidovudin führt. Dosisanpassungen sollten nicht notwendig sein.</p>
<p>Antipsychotika</p>	<p>↑ Clozapin, ↑ Pimozid</p>	<p>Ritonavir führt bei einer gleichzeitigen Anwendung wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Clozapin und Pimozid, weshalb die gleichzeitige</p>

**Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen**

	<p>↑ Haloperidol ↑ Risperidon ↑ Thioridazin</p> <p>↑ Lurasidon</p> <p>↑ Quetiapin</p>	<p>Anwendung mit Paxlovid kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Ritonavir inhibiert in höheren Dosierungen wahrscheinlich CYP2D6. Als Folge ist der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Haloperidol, Risperidon und Thioridazin zu erwarten. Es ist empfohlen, die Wirkungen und Nebenwirkungen engmaschig zu überwachen, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Paxlovid, welches als antiretrovirales Mittel dosiert ist, eingenommen werden.</p> <p>Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir ist ein Anstieg der Plasmakonzentration von Lurasidon zu erwarten. Eine gleichzeitige Einnahme mit Lurasidon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir ist ein Anstieg der Plasmakonzentration von Quetiapin zu erwarten. Eine gleichzeitige Einnahme von Paxlovid und Quetiapin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).</p>
β2-Agonisten (lang wirksam)	↑ Salmeterol	Ritonavir hemmt CYP3A4, so dass ein deutlicher Anstieg der Plasmakonzentrationen von Salmeterol zu erwarten ist. Deshalb ist eine gleichzeitige Einnahme nicht empfohlen.
Calciumkanalblocker	↑ Amlodipin, ↑ Diltiazem, ↑ Nifedipin	Ritonavir inhibiert sowohl in Dosierungen zur Verbesserung der Pharmakokinetik als auch als antiretrovirales Mittel CYP3A4, weshalb ein Anstieg der Plasmakonzentrationen der Calciumkanalblocker zu erwarten ist. Es ist empfohlen, die Wirkungen und Nebenwirkungen sorgfältig zu überwachen, wenn diese Arzneimittel gemeinsam mit Paxlovid eingenommen werden.
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	↑ Bosentan  ↑ Riociguat	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Ritonavir kann die Konzentrationsmaxima im Steady State (<math>C_{max}</math>) und die Fläche unter der Kurve (AUC) erhöhen.</p> <p>Die Serumkonzentration kann durch die CYP3A- und P-gp-Inhibition durch Ritonavir erhöht sein. Eine gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit Paxlovid ist</p>



**Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen**

		nicht empfohlen (siehe Fachinformation zu Riociguat).
Ergot-Derivate	<p>↑ Dihydroergotamin          ↑ Ergometrin          ↑ Ergotamin          ↑ Methylergonovin</p>	Die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir resultiert wahrscheinlich in erhöhten Plasmakonzentrationen der Ergot-Derivate und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).
Direkt antiviral wirkende Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen	↑ Glecaprevir/Pibrentasvir	Die Serumkonzentration kann durch die P-gp-, BCRP- und OATP1B-Inhibition erhöht sein. Die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir und Paxlovid ist wegen eines erhöhten Risikos für erhöhte ALT-Werte, die in Verbindung mit der erhöhten Glecaprevir-Exposition stehen, nicht empfohlen.
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	<p>↑ Atorvastatin, Fluvastatin,          Lovastatin, Pravastatin,          Rosuvastatin, Simvastatin</p>	Es ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, wie Lovastatin und Simvastatin, welche stark auf den CYP3A-Metabolismus angewiesen sind, stark ansteigen, wenn sie gleichzeitig mit Ritonavir angewendet werden. Da erhöhte Konzentrationen von Lovastatin und Simvastatin bei prädisponierten Patienten zu Myopathien, einschließlich Rhabdomyolyse, führen können, ist die Kombination dieser Arzneimittel kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2). Atorvastatin ist weniger auf den CYP3A-Metabolismus angewiesen. Obwohl die Elimination von Rosuvastatin nicht von CYP3A abhängt, ist bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir ein Anstieg der Rosuvastatin-Exposition berichtet worden. Der Mechanismus dahinter ist nicht geklärt. Es könnte das Ergebnis einer Inhibition von Transportern sein. Wenn es gemeinsam mit Ritonavir angewendet wird, sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin angewendet werden. Der Metabolismus von Pravastatin und Fluvastatin ist nicht abhängig von CYP3A. Hier sind keine Interaktionen mit Ritonavir zu erwarten. Wenn eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor während der Therapie mit Paxlovid indiziert ist, ist Pravastatin oder Fluvastatin zu empfehlen.
Hormonelle Kontrazeptiva	↓ Ethinylestradiol (40 %, 32 %)	Es sollte im Rahmen der Empfängnisverhütung eine Barriere-Methode oder ein nicht hormonelles Kontrazeptivum in Betracht gezogen

**Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen**

		werden, wenn Ritonavir gemeinsam mit Ethinylestradiol angewendet wird, da es zu geringeren Konzentrationen von Ethinylestradiol kommt.
Immunsuppressiva	<p>↑ Ciclosporin</p> <p>↑ Tacrolimus</p> <p>↑ Everolimus</p>	Ritonavir, inhibiert CYP3A4. Folglich ist ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Tacrolimus oder Everolimus zu erwarten. Wenn diese Arzneimittel gemeinsam mit Paxlovid angewendet werden, ist eine engmaschige Überwachung der Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.
Lipidsenker	↑ Lomitapid	CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Exposition von Lomitapid. Starke Inhibitoren erhöhen die Exposition ungefähr 27-fach. Es ist zu erwarten, dass sich die Konzentration von Lomitapid, aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir, erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Informationen zur Verschreibung von Lomitapid) (siehe Abschnitt 5.2).
Phosphodiesterase (PDE-5)-Inhibitoren	<p>↑ Avanafil (13-fach, 2,4-fach)</p> <p>↑ Sildenafil (11-fach, 4-fach)</p> <p>↑ Tadalafil (124 %, ↔)</p> <p>↑ Vardenafil (49-fach, 13-fach)</p>	<p>Eine gleichzeitige Anwendung von Avanafil und Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und Ritonavir sollte mit Vorsicht erfolgen. Unter keinen Umständen sollte die Sildenafil-Dosis 25 mg innerhalb von 48 Stunden überschreiten. Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Paxlovid ist bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertension kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Eine gleichzeitige Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und Ritonavir sollte mit Vorsicht in niedrigeren Dosierungen von nicht mehr als 10 mg Tadalafil alle 72 Stunden erfolgen.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil und Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).</p>

Sedativa/ Hypnotika	<p>↑ Clorazepat,  ↑ Diazepam  ↑ Estazolam  ↑ Flurazepam  ↑ Midazolam oral und  parenteral</p> <p>↑ Triazolam (&gt; 20-fach,  87 %)</p> <p>↓ Pethidin (62 %, 59 %)  ↑ Norpethidin-Metabolit  (47 %, 87 %)</p>	<p>Ritonavir führt bei gleichzeitiger Anwendung mit Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser, weshalb eine gemeinsame Anwendung kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 5.2). Midazolam wird maßgeblich von CYP3A4 metabolisiert. Eine gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid kann zu einem stärkeren Anstieg der Konzentration von Midazolam führen.</p> <p>Zu erwarten ist eine signifikant höhere Plasmakonzentration bei oraler Gabe von Midazolam. Deshalb sollte Paxlovid nicht gleichzeitig mit Midazolam oral angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2), wohingegen Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam geboten ist. Daten von der gemeinsamen Anwendung von parenteral angewendetem Midazolam mit anderen Protease-Inhibitoren legen einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Midazolam nahe. Wenn Paxlovid gleichzeitig mit parenteralem Midazolam, angewendet wird, sollte die Anwendung auf der Intensivstation oder einer vergleichbaren Umgebung erfolgen, um eine engmaschige klinische Überwachung und geeignete medizinische Versorgung im Falle einer Atemdepression und/ oder verlängerten Sedierung zu gewährleisten. Dosisanpassungen sollten für Midazolam in Betracht gezogen werden, insbesondere, wenn mehr als eine Midazolam-Einzeldosis angewendet wird.</p> <p>Ritonavir führt bei gleichzeitiger Anwendung wahrscheinlich zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Triazolam und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Pethidin und Ritonavir ist aufgrund der erhöhten Konzentration des Metaboliten Norpethidin, welcher sowohl analgetisch als auch ZNS-stimulierend wirkt, kontraindiziert. Die erhöhten Norpethidin-Konzentrationen können das Risiko für ZNS-Effekte (z. B. epileptische Anfälle) erhöhen (siehe Abschnitt 5.2).</p>
---------------------	--	---

**Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen**

	<p>↑ Alprazolam (2,5-fach, ↔)</p> <p>↑ Buspiron</p>	<p>Der Alprazolam-Metabolismus ist unter der Anwendung von Ritonavir inhibiert. Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Alprazolam und Ritonavir ist in den ersten 7 Tagen Vorsicht geboten, bevor sich die Induktion des Metabolismus von Alprazolam entwickelt.</p> <p>Ritonavir inhibiert CYP3A4. Folglich ist ein Anstieg der Plasmakonzentration von Buspiron zu erwarten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron und Paxlovid ist eine engmaschige Überwachung der Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.</p>
Schlafmittel	↑ Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem und Ritonavir können unter engmaschiger Überwachung auf übermäßige sedative Effekte gleichzeitig angewendet werden.
Mittel zur Raucherentwöhnung	↓ Bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion wird vorwiegend von CYP2B6 metabolisiert. Eine gleichzeitige Anwendung mit wiederholten Gaben von Ritonavir lässt eine Abnahme der Bupropion-Plasmakonzentrationen erwarten. Es wird angenommen, dass diese Effekte die Induktion des Bupropion-Metabolismus repräsentieren. Trotzdem sollten die Dosierungsempfehlungen von Bupropion nicht überschritten werden, auch wenn sich <i>in vitro</i> keine Inhibition von CYP2B6 durch Ritonavir gezeigt hat. Im Gegensatz zu einer Langzeit-Anwendung von Ritonavir hat sich keine signifikante Wechselwirkung mit Bupropion unter einer Kurzzeit-Anwendung in geringer Ritonavir-Dosis (200 mg 2-mal täglich für 2 Tage) gezeigt. Dies legt nahe, dass die Abnahme der Bupropion-Konzentrationen erst nach einigen Tagen nach Beginn einer gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir erfolgt.
Kortikosteroide	Inhalatives, injizierbares oder intranasales Fluticasonpropionat, Budesonid, Triamcinolon	Es wurden Fälle von systemischen Effekten der Kortikosteroide einschließlich Cushing-Syndrom und Nebenniereninsuffizienz (Cortison-Plasmaspiegel waren um 86 % gesenkt) bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Ritonavir und inhalatives oder intranasales Fluticason erhalten haben; vergleichbare Effekte könnten auch bei anderen Kortikosteroiden auftreten, die durch CYP3A metabolisiert werden, z. B.

**Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen**

	<p>↑ Dexamethason</p> <p>↑ Prednisolon (28 %, 9 %)</p>	<p>Budenosid und Triamcinolon. Folglich ist eine gemeinsame Anwendung von Ritonavir und diesen Kortikosteroiden nicht empfohlen, außer der potenzielle Nutzen überwiegt die Risiken systemischer Effekte der Kortikosteroide. Eine Dosisreduktion der Glukokortikoide unter engmaschiger Überwachung der lokalen und systemischen Effekte oder ein Wechsel zu einem Glukokortikoid, welches kein CYP3A4-Substrat ist (z. B. Beclomethason) sollten in Betracht gezogen werden. Außerdem kann im Falle eines Therapieabbruchs der Glukokortikoide eine ausschleichende Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.</p> <p>Ritonavir inhibiert CYP3A. Folglich ist ein Anstieg der Plasmakonzentration von Dexamethason zu erwarten. Wenn Dexamethason gemeinsam mit Paxlovid angewendet wird, ist eine engmaschige Überwachung der Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Prednisolon mit Ritonavir wird eine engmaschige Überwachung der Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen. Die AUC des Metaboliten Prednisolon stieg nach 4 bzw. 14 Tagen Ritonavir um 37 bzw. 28 % an.</p>
<p>Schilddrüsenhormon-substitutionstherapie</p>	<p>Levothyroxin</p>	<p>Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle gemeldet, die auf eine mögliche Wechselwirkung zwischen Ritonavir-haltigen Produkten und Levothyroxin hinweisen. Das schilddrüsenstimulierende Hormon (TSH) sollte bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, nach Beendigung der Ritonavir-Behandlung überwacht werden.</p>

Abkürzungen: ATL = Alanin-Aminotransferase

a. Siehe Abschnitt 6, Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/Ritonavir.

### **5.5 Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine Daten am Menschen zur Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft 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 vermeiden.

Die Anwendung von Ritonavir kann die Wirksamkeit kombinierter hormoneller Kontrazeptiva verringern. Patientinnen, die kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollte geraten werden, während der Therapie mit Paxlovid und bis zum ersten Menstruationszyklus nach Beendigung der Therapie mit Paxlovid eine andere wirksame Methode zur Empfängnisverhütung oder eine zusätzliche Barriere-Methode anzuwenden (siehe Abschnitt 5.4).

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Nirmatrelvir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zu Nirmatrelvir haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 6).

Daten von einer großen Anzahl schwangerer Frauen, die während der Schwangerschaft Ritonavir erhielten, weisen auf keine Erhöhung der Fehlbildungsraten im Vergleich zur beobachteten Rate aus Fehlbildungsregistern hin. Tierexperimentelle Daten zu Ritonavir haben jedoch eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 6).

Die Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

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

Es ist nicht bekannt, ob Nirmatrelvir bei Menschen oder 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 die Auswirkungen des Arzneimittels auf die Milchproduktion. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen muss während der Behandlung mit Paxlovid unterbrochen werden.

### Fertilität

Es liegen keine Daten aus Studien am Menschen zur Auswirkung von Paxlovid auf die Fertilität vor.

Es sind keine Daten aus Studien am Menschen zur Auswirkung von Nirmatrelvir auf die Fertilität verfügbar. Bei Ratten hatte Nirmatrelvir keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 6).

Es liegen keine Daten am Menschen zur Auswirkung von Ritonavir auf die Fertilität vor. Bei Ratten hatte Ritonavir keine Auswirkungen auf die Fertilität.

## **5.6 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **5.7 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.

### **5.8 Dauer der Haltbarkeit**

12 Monate.

### **5.9 Hinweise für die Aufbewahrung**

Nicht kühlen oder einfrieren. Nicht über 25 °C lagern.

### **5.10 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung**

Keine besonderen Anforderungen für die Entsorgung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

### **5.11 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Nirmatrelvir

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose

Lactose-Monohydrat

Croscarmellose-Natrium

hochdisperses Siliciumdioxid

Natriumstearyl fumarat

Filmüberzug:

Hypromellose

Titandioxid

Polyethylenglycol

Eisen(III)-oxid

#### Ritonavir

Tablettenkern:

Copovidon

Sorbitanlaurat

hochdisperses Siliciumdioxid

Calciumhydrogenphosphat

Natriumstearyl fumarat

Filmüberzug:

Hypromellose

Titandioxid

Macrogol

Hypromellose

Talkum

hochdisperses Siliciumdioxid

Polysorbat 80

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### ▪ Nebenwirkungen

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen während einer Therapie mit Paxlovid (Nirmatrelvir /Ritonavir 300 mg/100 mg) alle 12 Stunden über 5 Tage sowie innerhalb von 34 Tagen nach der letzten Dosis waren Geschmacksstörungen (4,8 %), Diarrhoe (3,9 %) und Erbrechen (1,3 %). Für bekannte Nebenwirkungen bei Behandlung mit Ritonavir, siehe Tabelle 3b.

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 3 sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 3a: Nebenwirkungen von Paxlovid**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe, Erbrechen

Paxlovid wurde nicht speziell auf seine möglichen Auswirkungen auf die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Maschinen untersucht.

#### Nebenwirkungen von Ritonavir in der HIV-Therapie

Die nachfolgenden Nebenwirkungen von Ritonavir, aufgeführt nach Art, Schweregrad und Häufigkeit beziehen sich auf die höhere Dosierung und längere Anwendungsdauer bei der Behandlung einer chronischen HIV-Infektion und treffen möglicherweise nicht auf die fünftägige Anwendung von Ritonavir in Paxlovid zu.

Nebenwirkungen mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ wurden während der Überwachung nach dem Inverkehrbringen identifiziert.

**Tabelle 3b: Nebenwirkungen von Ritonavir in klinischen Studien und nach der Markteinführung bei Erwachsenen**



<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Blut und lymphatisches System	Häufig	Leukozyten erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Neutrophile erniedrigt, Eosinophile erhöht, Thrombozyten erniedrigt
	Gelegentlich	Neutrophile erhöht
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit, einschließlich Urtikaria und Gesichtssödem
	Selten	Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Gicht, Ödeme, periphere Ödeme, Dehydratation (meist im Zusammenhang mit gastrointestinalen Symptomen)
	Gelegentlich	Diabetes mellitus
	Selten	Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Geschmacksstörungen, orale und periphere Parästhesien, Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie
	Häufig	Schlaflosigkeit, Angstzustände, Verwirrung, Aufmerksamkeitsstörung, Synkope, Krampfanfall
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
Herzkrankungen	Gelegentlich	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hypotonie, einschließlich orthostatische Hypotonie, Kälte der Körperperipherie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Sehr häufig	Pharyngitis, Schmerzen im Mund-Rachen-Bereich, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen (Ober- und Unterbauch), Übelkeit, Durchfall (einschließlich schweren Durchfalls mit Störungen des Elektrolythaushalts), Erbrechen, Dyspepsie
	Häufig	Appetitlosigkeit, Blähungen, Geschwürbildung im Mund, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale Refluxerkrankung, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatitis (einschließlich erhöhte GOT, GPT und GGT), Bilirubin im Blut erhöht (einschließlich Ikterus)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Juckreiz, Exanthem (einschließlich erythematösen und makulopapulösen Exanths)
	Häufig	Akne
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskel-, Knochen- und Bindegewebserkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie und Rückenschmerzen
	Häufig	Myositis, Rhabdomyolyse, Myalgie, Myopathie, erhöhte CPK
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	Häufig	Vermehrte Miktion, Nierenfunktionsstörung (z. B. Oligurie, Kreatinin erhöht)
	Gelegentlich	Akutes Nierenversagen
	Nicht bekannt	Nephrolithiasis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Menorrhagie
Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Erschöpfungssyndrom, einschließlich Asthenie, Erröten (Flushing), Hitzegefühl
	Häufig	Fieber, Gewichtsverlust
Untersuchungen	Häufig	Amylase erhöht, freies und Gesamtthyroxin erniedrigt
	Gelegentlich	Glucose erhöht, Magnesium erhöht, alkalische Phosphatase erhöht

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen von Ritonavir

Bei Patienten, die mit Ritonavir in Monotherapie oder in Kombination mit antiretroviral wirkenden Arzneimitteln behandelt wurden, traten eine Erhöhung der Leberwerte (Transaminasen) um mehr als das Fünffache der Obergrenze der Normalwerte sowie Hepatitis und Ikterus auf.

#### Metabolische Parameter

Pankreatitis wurde bei Patienten, die eine Ritonavir-Therapie erhalten, einschließlich jener mit Hypertriglyceridämie, beobachtet; in einigen Fällen mit letalem Ausgang. Bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung scheint ein Risiko für erhöhte Triglyceride und Pankreatitis zu bestehen.

## 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-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

### ▪ **Zusammenfassung relevanter pharmakologischer Eigenschaften**

#### Wirkmechanismus

Nirmatrelvir ist ein peptidomimetischer Inhibitor der 3C-ähnlichen (3CL) Protease des Coronavirus, einschließlich der 3CL-Protease von SARS-CoV-2. Die Inhibition der 3CL-Protease macht das Protein unfähig, Polyproteinvorläufer zu verarbeiten, und verhindert so die Virusreplikation.

Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Nirmatrelvir und sorgt so für höhere Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir.

#### Antivirale Aktivität

Nirmatrelvir zeigte nach einer dreitägigen Exposition eine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2-Infektionen von dNHBE-Zellen, einer primären menschlichen Lungen-Alveolarepithelzelllinie (EC<sub>50</sub>-Wert von 61,8 nM und EC<sub>90</sub>-Wert von 181 nM). Nirmatrelvir zeigte in Zellkulturen eine antivirale Aktivität (mit EC<sub>50</sub>-Werten im niedrigen nanomolaren Bereich  $\leq 3$ -fach im Vergleich zu USA-WA1/2020) gegen SARS-CoV-2 Isolate der Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351/Isolat hCoV-19/USA/MD-HP01542), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), und Lambda (C.37). Die Beta (B.1.351) Variante war die am wenigsten empfindliche getestete Variante mit einer etwa 4-fach reduzierten Empfindlichkeit im Vergleich zum USA/ Wa-1 2020 Isolat.

Es sind keine *in-vitro*-Daten über die antivirale Aktivität gegen die Omikron-Variante verfügbar.

#### *Resistenz*

Zurzeit sind keine Informationen über Resistenzen von SARS-CoV-2 gegen Nirmatrelvir verfügbar. Studien in Zellkulturen und klinische Studien zur Evaluierung der Resistenzselektion von SARS-CoV-2 gegenüber Nirmatrelvir sind noch nicht abgeschlossen. Lediglich eine *in-vitro*-Resistenzselektionsstudie mit 3CL-Proteasen des murinen Hepatitis-Virus (MHV) liegt vor. Diese zeigte nach 10 Passagen in Zellkultur eine 4,4- bis 5-fache Abnahme der Empfindlichkeit von Nirmatrelvir gegenüber Viren mit 5 Mutationen (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) in der MHV-3CL-Protease. Die Relevanz dieses Ergebnisses für SARS-CoV-2 ist unbekannt.

#### Pharmakodynamische Eigenschaften

##### *Elektrophysiologie des Herzens*

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Cross-over-Studie an 10 gesunden Erwachsenen wurde kein klinisch relevanter Effekt von Nirmatrelvir auf das QTcF-Intervall beobachtet. Die vom Modell vorhergesagte obere Grenze des 90 %-Konfidenzintervalls (KI) für die Schätzung des QTcF-Intervalls nach Korrektur in Bezug auf den Ausgangswert und Ritonavir betrug 1,96 ms bei einer um ca. das 4-fache erhöhten Konzentration im Vergleich zur mittleren Steady-State-Spitzenkonzentration nach einer therapeutischen Dosis von Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg.

#### Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/Ritonavir wurde an gesunden Probanden untersucht.

Ritonavir wird zur Verbesserung der Pharmakokinetik zusammen mit Nirmatrelvir angewendet und führt zu höheren systemischen Konzentrationen von Nirmatrelvir. Bei den Probanden lag die mittlere Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) einer im nüchternen Zustand allein angewendeten Einzeldosis von 150 mg Nirmatrelvir bei etwa 2 Stunden, im Vergleich zu 7 Stunden bei Anwendung einer Einzeldosis 250 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir. Dies unterstützt die zweimal tägliche Anwendung des Arzneimittels.

Nach Anwendung einer Einzeldosis Nirmatrelvir/Ritonavir 250 mg/100 mg als orale Suspension bei gesunden Probanden im nüchternen Zustand betrug das geometrische Mittel der maximalen Konzentration ( $C_{max}$ ) 2,88  $\mu\text{g/ml}$  (Variationskoeffizient [VK] 25 %) und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis zum Zeitpunkt der letzten Messung ( $AUC_{last}$ ) 27,6  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (VK 13 %). 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.

### Absorption

Nach peroraler Anwendung einer Einzeldosis Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg lag das geometrische Mittel der  $C_{max}$  von Nirmatrelvir bei 2,21  $\mu\text{g/ml}$  (VK 33 %) und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis unendlich ( $AUC_{inf}$ ) bei 23,01  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (VK 23 %). Die mediane Zeit bis zur  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) betrug 3,00 Stunden (Bereich: 1,02 bis 6,00). Das arithmetische Mittel der terminalen Eliminationshalbwertszeit betrug 6,1 Stunden (+SD 1,8).

Nach peroraler Anwendung einer Einzeldosis Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg lag das geometrische Mittel der  $C_{max}$  von Ritonavir bei 0,36  $\mu\text{g/ml}$  (VK 46 %) und die  $AUC_{inf}$  bei 3,60  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (VK 47 %). Die mediane Zeit bis zur  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) betrug 3,98 Stunden (Bereich: 1,48 bis 4,20). Das arithmetische Mittel der terminalen Eliminationshalbwertszeit betrug 6,1 Stunden (+SD 2,2).

### *Auswirkungen einer Mahlzeit auf die orale Absorption*

Bei gleichzeitiger Anwendung einer Suspensionsformulierung von Nirmatrelvir mit Ritonavir-Tabletten zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erhöhte sich die Nirmatrelvir-Exposition mäßig stark im Vergleich zu einer Anwendung im nüchternen Zustand (Anstieg der mittleren  $C_{max}$  um etwa 15 % und der mittleren  $AUC_{last}$  um etwa 1,6 %).

### 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 CYP3A4 metabolisiert wird. In klinisch relevanter Konzentration führt Nirmatrelvir *in vitro* zu keiner reversiblen Inhibition von CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 oder CYP1A2. Nirmatrelvir ist kein Induktor oder Substrat anderer CYP-Enzyme. Die Anwendung von Nirmatrelvir zusammen mit Ritonavir hemmt den Nirmatrelvir-Metabolismus. Im Plasma wurde als einzige mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehende Substanz unverändertes Nirmatrelvir nachgewiesen. Geringere Mengen oxidativer Metaboliten fanden sich in den Fäzes und im Urin.

*In-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen wiesen Cytochrom P450 3A (CYP3A) als wichtigste Isoform für den Ritonavir-Metabolismus nach, wobei CYP2D6 auch zur Bildung des oxidativen Metaboliten M-2 beiträgt.

Niedrige Ritonavir-Dosen zeigten profunde Wirkungen auf die Pharmakokinetik anderer Proteaseinhibitoren (und anderer Arzneimittel, die durch CYP3A4 metabolisiert werden). Andere (HIV-)Proteaseinhibitoren können die Pharmakokinetik von Ritonavir beeinflussen.

### 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 absorbiertes Ritonavir.

### Besondere Patientengruppen

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

#### *Ethnische Herkunft und Zugehörigkeit*

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

#### *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/Ritonavir wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen 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 Plasmakonzentrationen 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.

Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid mit Itraconazol (CYP3A-Inhibitor) und Carbamazepin (CYP3A-Induktor) auf die AUC und  $C_{max}$  von Nirmatrelvir sind in Tabelle 4 (Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Nirmatrelvir) zusammengefasst.

**Tabelle 4: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: pharmakokinetische Parameter für Nirmatrelvir in Gegenwart gleichzeitig angewandeter Arzneimittel**

Gleichzeitig angewandetes Arzneimittel	Dosis (Schema)		N	Verhältnis (in Kombination mit gleichzeitig angewandetem Arzneimittel/ alleine) der pharmakokinetischen Parameter von Nirmatrelvir (90 %-KI); kein Effekt = 100 [%]	
	Gleichzeitig angewandetes Arzneimittel	Nirmatrelvir / Ritonavir		C <sub>max</sub> [%]	AUC <sup>a</sup> [%]
Carbamazepin <sup>b</sup>	300 mg zweimal täglich (16 Dosen)	300 mg/100 mg zweimal täglich (5 Dosen)	9	56,82 (47,04; 68,62)	44,50 (33,77; 58,65)
Itraconazol	200 mg einmal täglich (8 Dosen)	300 mg/100 mg zweimal täglich (5 Dosen)	11	118,57 (112,50; 124,97)	138,82 (129,25; 149,11)

Abkürzungen: AUC = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (area under the plasma concentration-time curve), KI = Konfidenzintervall, C<sub>max</sub> = maximale Plasmakonzentration (maximum plasma concentrations)

- Für Carbamazepin: AUC = AUC<sub>inf</sub>, für Itraconazol: AUC = AUC<sub>tau</sub>
- Dosistitration von Carbamazepin bis zu 300 mg zweimal täglich an Tag 8 bis Tag 15 (z. B. 100 mg zweimal täglich an Tag 1 bis Tag 3 und 200 mg zweimal täglich an Tag 4 bis Tag 7)

#### ▪ Zusammenfassung relevanter klinischer Eigenschaften

Angaben zur Wirksamkeit von Paxlovid basieren auf der Zwischenanalyse 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. Eine vorläufige Zusammenfassung der finalen Analyse des primären Endpunkts wurde zur Verfügung gestellt und zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit wie die Zwischenanalyse. Der Studienbericht mit der abschließenden Analyse steht noch aus.

Die Studienteilnehmer waren 18 Jahre alt und älter und wiesen mindestens einen der folgenden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf auf: Diabetes, Übergewicht (BMI > 25), chronische Lungenerkrankung (einschließlich Asthma), chronische Nierenerkrankung, aktuelles Rauchen, immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie, Herz-Kreislauf-Erkrankung, Hypertonie, Sichelzellenanämie, neurologische Entwicklungsstörungen, aktive Krebserkrankung, medizinisch bedingte technologische Abhängigkeit oder waren älter als 60 Jahre, unabhängig von den Begleiterkrankungen. Von der Studie ausgeschlossen waren geimpfte Personen oder solche mit einer bekannten, früheren COVID-19-Erkrankung.

Patienten, bei denen der Beginn der COVID-19-Symptomatik höchstens 5 Tage zurücklag, wurden in die Studie aufgenommen.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Teilnehmer mit COVID-19-bedingten Hospitalisierungen oder Todesfällen jeglicher Ursache bis Tag 28 in der modifizierten Intent-to-Treat (mITT)-Analysepopulation (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 3 Tage, mit mindestens einem Visitertermin nach Studienbeginn und keiner therapeutischen COVID-19 mAb-Behandlung).

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Bewertung von COVID-19-bedingten Hospitalisierungen oder Todesfällen jeglicher Ursache bis Tag 28 im mITT1-Analysesatz (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 5 Tage, mindestens einem Visitertermin nach Studienbeginn und keiner therapeutischen COVID-19-mAb-Behandlung). Teilnehmer, die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine

COVID-19-Behandlung einen therapeutischen monoklonalen Antikörper erhielten oder voraussichtlich erhalten würden, wurden von den mITT- und mITT1-Analysen ausgeschlossen (8,2 %).

Insgesamt 1361 Teilnehmer wurden randomisiert und erhielten entweder Paxlovid oder Placebo. Bei Studienbeginn betrug das mittlere Alter der Teilnehmer 45 Jahre, wobei 11,4 % der Teilnehmer 65 Jahre und älter waren (2,9 % 75 Jahre und älter); 52 % der Teilnehmer waren männlich, 63 % waren Weiße, 5 % Schwarze, 48 % Hispano- oder Lateinamerikaner und 20 % Asiaten. 63 % der Teilnehmer hatten einen Symptombeginn von höchstens 3 Tage vor Beginn der Studienbehandlung. 79,4 % der Teilnehmer wiesen einen BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> (37,6 % einen BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) auf, 32,4 % hatten eine Hypertonie und 12,9 % Diabetes mellitus. 55,6 % der Teilnehmer waren bei Studienbeginn serologisch positiv. Die mittlere Viruslast bei Studienbeginn betrug 4,71 log<sub>10</sub> Kopien/ml (SD 2,78).

Insgesamt waren die demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale zu Studienbeginn zwischen der Paxlovid- und der Placebo-Gruppe ausgeglichen.

**Tabelle 5: COVID-19-Verlauf (Hospitalisierung oder Tod) bis Tag 28 bei symptomatischen Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf; mITT-Analysesatz**

	<b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b>	<b>Placebo</b>
Anzahl an Patienten	n = 389	n = 385
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod <sup>a</sup> (%)	3 (0,8 %)	27 (7,0 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95 %-KI], %	0,78 (0,25; 2,39)	7,09 (4,92; 10,17)
Verringerung im Vergleich zu Placebo [95 %-KI]* p-Wert**	-6,32 (-9,04; -3,59) p < 0,0001	

\* Zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall ist nicht für Multiplizität adjustiert. Das für Multiplizität adjustierte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall für die Zwischenanalyse ist [-10,61 % bis -2,02 %].

\*\* Zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,002.

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, mITT1 = modifizierter Intent-to-treat. Alle Teilnehmer mit Randomisierung auf die Studienintervention, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhielten, mindestens 1 Nachuntersuchung bis Tag 28 vorweisen konnten, zu Beginn der Studie 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 3 Tagen nach dem ersten Auftreten von COVID-19-Symptomen eingeleitet wurden.

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

In der Paxlovid-Gruppe wurden keine Todesfälle berichtet, während in der Placebo-Gruppe 7 Todesfälle berichtet wurden.

Die mITT1-Analysen werden für die Zielpopulation als repräsentativer angesehen (Beginn innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome und Dosierungsempfehlungen.).

**Tabelle 6: COVID-19-Verlauf (Hospitalisierung oder Tod) bis Tag 28 bei symptomatischen Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf; mITT1-Analysesatz**

	<b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b>	<b>Placebo</b>
Anzahl an Patienten	n = 607	n = 612
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod <sup>a</sup> (%)	6 (1,0 %)	41 (6,7 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95 %-KI], %	1,00 (0,45; 2,21)	6,76 (5,03; 9,04)
Verringerung im Vergleich zu Placebo [95 %-KI]	-5,77 (-7,92; -3,61)	
p-Wert	p < 0,0001	
Serologie negativ	n = 256	n = 272
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod <sup>a</sup> (%)	5 (2,0 %)	36 (13,2 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95 %-KI], %	1,98 (0,83; 4,69)	13,43 (9,88; 18,13)
Differenz zu Placebo [95 %-KI], %	-11,45 (-15,89; -7,02)	
p-Wert	p < 0,0001	
Serologie positiv	n = 344	n = 322
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod <sup>a</sup> (%)	1 (0,3 %)	5 (1,5 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95 %-KI], %	0,29 (0,04; 2,05)	1,51 (0,63; 3,60)
Differenz zu Placebo [95 %-KI], %	-1,22 (-2,66; 0,21)	
p-Wert	p = 0,0947	

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, mITT1 = modifizierter Intent-to-treat-Analysesatz einschließlich aller Teilnehmer mit Randomisierung auf die Studienintervention, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhielten, mindestens 1 Nachuntersuchung bis Tag 28 vorweisen konnten, zu Beginn der Studie 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

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

In der Paxlovid-Gruppe wurden keine Todesfälle berichtet, während in der Placebo-Gruppe 10 Todesfälle berichtet wurden.

**Tabelle 7: COVID-19-Verlauf (Hospitalisierung oder Tod) bis Tag 28 bei symptomatischen Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf, mITT1-Patienten mit Behandlungsstart > 3 Tage nach Symptombeginn**

	<b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b>	<b>Placebo</b>
Anzahl an Patienten	n = 218	n = 227
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod <sup>a</sup> (%)	3 (1,4 %)	14 (6,2 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95 %-KI], %	1,40 (0,45; 4,29)	6,19 (3,72; 10,24)
Verringerung im Vergleich zu Placebo [95 %-KI]	-4,79 (-8,31; -1,28)	
	0,0076	



p-Wert		
--------	--	--

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, mITT1 = modifizierter Intent-to-treat-Analysesatz einschließlich aller Teilnehmer mit Randomisierung auf die Studienintervention, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhielten, mindestens 1 Nachuntersuchung bis Tag 28 vorweisen konnten, zu Beginn der Studie 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.

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

Die Wirksamkeitsergebnisse für mITT1 waren in allen Teilnehmeruntergruppen konsistent, einschließlich Alter ( $\geq 65$  Jahre) und BMI (BMI  $> 25$  und BMI  $> 30$ ).

- **Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

#### Toxikologie

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Nirmatrelvir mit einer Dauer von bis zu 1 Monat an Ratten und Affen ergaben keine unerwünschten Ergebnisse.

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 Untersuchungen lieferten jedoch keine Hinweise auf Augenveränderungen beim Menschen, die von der Prüfsubstanz induziert sind. Sämtliche Veränderungen an der Schilddrüse waren nach Absetzen von Ritonavir reversibel. Klinische Untersuchungen am Menschen ergaben keine klinisch relevanten Veränderungen der Schilddrüsenfunktionstests.

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

#### Kanzerogenes Potenzial

Studien zum kanzerogenen Potenzial von Paxlovid liegen nicht vor.

Studien zum kanzerogenen Potenzial von Nirmatrelvir liegen nicht vor.

Langzeitkanzerogenitätsstudien mit Ritonavir an Mäusen und Ratten lassen ein für diese Arten spezifisches Tumorpotenzial erkennen, welches für den Menschen aber als nicht relevant angesehen werden kann.

#### Genotoxizität

Studien zum genotoxischen Potenzial von Paxlovid liegen nicht vor.

Nirmatrelvir war in einer Reihe von Tests, einschließlich auf bakterielle Mutagenität, Chromosomenaberrationstests mit menschlichen lymphoblastoiden TK6-Zellen und *In-vivo*-Mikronucleustests bei Ratten, nicht genotoxisch.

In den bisher durchgeführten *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen, wie dem Ames-Test (Rückmutationstest an Bakterien) mit *S. typhimurium* und *E. coli*, Mäuselymphomtest, Mausmikronucleustest und Chromosomenaberrationstest mit menschlichen Lymphozyten, erwies sich Ritonavir weder als mutagen noch als klastogen.

### Reproduktionstoxizität

#### *Nirmatrelvir*

In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung mit Dosierungen bis 1000 mg/kg/Tag (entsprechend dem 12-fachen bzw. 4,3-fachen der abgeschätzten menschlichen  $C_{max}/AUC_{24}$  bei einer Dosis von 300 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir zweimal täglich) wurden keine Nirmatrelvir-bezogenen Effekte auf die Fertilität und Reproduktionsleistung festgestellt.

Die potenzielle embryo-fötale Toxizität von Nirmatrelvir wurde an Ratten und Kaninchen untersucht. Es wurden keine Nirmatrelvir-bedingten Auswirkungen auf die embryofötale Entwicklung von Ratten bis zur höchsten Dosis von 1000 mg/kg/Tag (Expositionsgrenze beim 16-fachen/7,8-fachen, basierend auf der Gesamt- $C_{max}/AUC_{24}$ , der abgeschätzten menschlichen Exposition bei einer Dosis von 300 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir zweimal täglich) festgestellt. In der Studie zur embryo-fötalen Entwicklung bei Kaninchen wurde bei der höchsten Dosis von 1000 mg/kg/Tag ein unerwünschtes Nirmatrelvir-bedingtes niedrigeres Körpergewicht der Föten festgestellt. Des Weiteren kam es bei dieser Dosis zu nicht krankhaften Wirkungen in Form von geringfügigen Veränderungen des mütterlichen Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme. Diese Effekte traten bei einer mittleren Dosis von 300 mg/kg/Tag (das 10-fache bzw. 2,8-fache der  $C_{max}/AUC_{24}$  der abgeschätzten klinischen Exposition) nicht auf.

#### *Ritonavir*

Bei Ratten zeigte Ritonavir keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Die bei Ratten beobachtete Entwicklungstoxizität (Embryoletalität, verringertes fetales Körpergewicht und verzögerte Ossifikation und viszerale Veränderungen, einschließlich verzögerter Hodenabstieg) traten hauptsächlich bei einer maternal toxischen Dosis auf. Die Entwicklungstoxizität bei Kaninchen (Embryoletalität, verringerte Wurfgröße und verringertes fötales Körpergewicht) trat bei einer maternal toxischen Dosis auf.