I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg nirmatrelvirt tartalmaz minden rózsaszín filmtabletta.
100 mg ritonavirt tartalmaz minden fehér színű filmtabletta.

Ismert hatású segédanyagok

176 mg laktózt tartalmaz minden 150 mg-os nirmatrelvir filmtabletta.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Nirmatrelvir

Filmtabletta (tabletta).
Rózsaszín, ovális, körülbelül 17,6 mm hosszú és 8,6 mm széles, egyik oldalán „PFE”, a másik oldalán „3CL” mélynyomású jelöléssel ellátva.

Ritonavir

Filmtabletta (tabletta).
Fehér-törtfehér színű, körülbelül 17,1 mm hosszú és 9,1 mm széles, kapszula alakú tabletta, egyik oldalán „H”, a másik oldalán „R9” mélynyomású jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Paxlovid a koronavírus okozta megbetegedés 2019 (COVID-19) kezelésére javallt olyan felnőtt betegeknél, akiknél nincs szükség kiegészítő oxigénterápiára, és akiknél fokozott a COVID-19 súlyossá válásának kockázata (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag 300 mg nirmatrelvir (két 150 mg-os tabletta) 100 mg ritonavirral (egy 100 mg-os tabletta) együtt, orálisan, 12 óránként, 5 napon át alkalmazva. A Paxlovid alkalmazását a COVID-19 diagnózisának felállítása után a lehető leghamarabb, és a tünetek megjelenésétől számított 5 napon belül el kell kezdeni. A teljes 5 napos kezelés akkor is javasolt, ha a COVID-19-ben szenvedő beteg

kórházi kezelésre szorul a Paxlovid-kezelés megkezdése után, állapotának súlyossá vagy kritikussá válása miatt.

Ha a beteg elfelejt bevenni egy Paxlovid-adagot, és ezt a szokásos bevételi időponttól számított 8 órán belül észleli, a lehető leghamarabb pótolja az adag bevételét, majd folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint. Ha több mint 8 óra telt el egy adag kihagyása óta, a beteg ne vegye be a kihagyott adagot, hanem vegye be a soron következő adagot az eredeti adagolási rend szerinti időpontban. A beteg nem alkalmazhat kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás
Az enyhe (eGFR ≥ 60 – < 90 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a dózis módosítása. Közepes fokú (eGFR ≥ 30 – < 60 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél a Paxlovid alkalmazott dózisát a következőképp kell csökkenteni a túladagolás elkerülése érdekében: 5 napon keresztül 12 óránként 150 mg nirmatrelvir és 100 mg ritonavir (ezt a dózismódosítást klinikailag még nem vizsgálták). A Paxlovid nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében [eGFR < 30 ml/perc, beleértve a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (End Stage Renal Disease, ESRD) szenvedőket is] (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Fokozott elővigyázatossággal alkalmazható közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél
Minden napi adagot tartalmazó buborékcsomagolási egység két elkülönített részből áll, és mindkettő tartalmaz két darab nirmatrelvir-tablettát és egy darab ritonavir-tablettát, ami megfelel a standard adagolás melletti napi dózisnak.
A közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeket ezért figyelmeztetni kell, hogy a ritonavir-tablettával csak egyetlen nirmatrelvir-tablettát vegyenek be 12 óránként.

Májkárosodás
Enyhe (Child–Pugh A osztály) vagy közepes fokú (Child–Pugh B osztály) májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a Paxlovid adagjának módosítása. A Paxlovid nem alkalmazható súlyos (Child–Pugh C osztály) májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Ritonavirt vagy kobicisztátot tartalmazó kezelési renddel való együttes alkalmazás
A Paxlovid adagjának módosítása nem szükséges. A humán immundeficiencia vírussal (HIV) vagy a hepatitis C-vírussal (HCV) fertőzött betegeknek, akik ritonavir- vagy kobicisztát-kezelést kapnak, az előírtaknak megfelelően kell folytatniuk a kezelésüket.

Gyermekek és serdülők
A Paxlovid biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti betegek esetében még nem állapították meg. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A nirmatrelvirt a ritonavirral együtt kell alkalmazni. Ha a nirmatrelvirt nem megfelelően alkalmazzák a ritonavirral együtt, a hatóanyag plazmaszintje nem lesz elegendő a kívánt terápiás hatás eléréséhez.

A Paxlovid bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül (lásd 5.2 pont). A tablettákat egészben kell lenyelni; nem szabad szétrágni, széttörni vagy összezúzni azokat, mivel jelenleg nem állnak rendelkezésre adatok.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az alábbiakban felsorolt gyógyszerek listája útmutatásként szolgál, és nem tekinthető a Paxlovid alkalmazása mellett ellenjavallt gyógyszerek teljes listájának.

A Paxlovid együttes alkalmazása ellenjavallt olyan gyógyszerekkel, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A enzimtől, és amelyek megemelkedett plazmakoncentrációja súlyos és/vagy életveszélyes reakciókat idézne elő.

- $Alfa_1$-adrenoreceptor-antagonista: alfuzozin;
- Anginaellenes szerek: ranolazin;
- Antiarrhythmiás szerek: dronedaron, propafenon, kinidin;
- Daganatellenes szerek: neratinib, venetoklax;
- Köszvényellenes szerek: kolchicin;
- Antihisztaminok: terfenadin;
- Antipszichotikumok/neuroleptikumok: lurazidon, pimozid, kvetiapin;
- Benignus prostata hyperplasia elleni gyógyszerek: szilodoszin;
- A cardiovascularis rendszer gyógyszerei: eplerenon, ivabradin;
- Ergotszármazékok: dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin;
- A gyomor-bél rendszer motilitására ható szerek: ciszaprid;
- Immunszuppresszánsok: voklosporin;
- Lipidszintet módosító szerek:
  - HMG Co-A-reduktáz-inhibitorok: lovasztatin, szimvasztatin;
  - Mikroszomális trigliceridtranszfer-protein (MTTP) inhibitor: lomitapid;
- Migrén elleni gyógyszerek: eletriptán;
- Mineralokortikoidreceptor-antagonisták: finerenon;
- Neuropszichiátriai szerek: kariprazin;
- Opioid-antagonisták: naloxegol;
- PDE5-inhibitorok: avanafil, szildenafil, tadalafil, vardenafil;
- Nyugtató-/altatószerek: klorazepát, diazepám, esztazolám, flurazepám, orális midazolám és triazolám;
- Vazopresszinreceptor-antagonisták: tolvaptán.

A Paxlovid együttes alkalmazása olyan gyógyszerek esetén is ellenjavallt, amelyek a CYP3A erős induktorai, mivel ebben az esetben a nirmatrelvir/ritonavir jelentősen csökkent plazmakoncentrációja a virológiai válasz elvesztésével és rezisztencia esetleges kialakulásával járhat.

- Antibiotikumok: rifampicin, rifapentin;
- Daganatellenes szerek: apalutamid, enzalutamid;
- Antikonvulzív szerek: karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, primidon;
- Cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia szabályozó potenciátorok: lumakaftor/ivakaftor;
- Gyógynövénykészítmények: közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

A Paxlovid-kezelés CYP3A4-induktorok abbahagyása után nem kezdhető el azonnal a nemrégiben abbahagyott CYP3A4-induktor elhúzódó hatásának következtében (lásd 4.5 pont).

Megfontolandó a multidiszciplináris (vagyis orvosok és klinikai farmakológusok együttműködésével történő) megközelítés alkalmazása annak megállapításához, hogy mikor érkezik el a Paxlovid-kezelés megkezdésének megfelelő időpontja; figyelembe kell venni a nemrég abbahagyott CYP3A-induktor

elhúzódó hatását, valamint azt, hogy a Paxlovid alkalmazását a tünetek megjelenésétől számított 5 napon belül el kell kezdeni.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Más gyógyszerekkel való kölcsönhatás miatti súlyos mellékhatások kockázata

A gyógyszerinterakciók (drug-drug interactions, DDI) kezelése összetett feladat lehet olyan nagy kockázatú COVID-19-betegeknél, akik egyidejűleg több gyógyszert is alkalmaznak. Ehhez alaposan ismerni kell az összes együttesen alkalmazott gyógyszerrel fellépő interakció jellegét és mértékét. Bizonyos betegeknél megfontolandó a multidiszciplináris (vagyis orvosok és klinikai farmakológusok együttműködésével történő) megközelítés alkalmazása a gyógyszerinterakciók kezelésére, különösen abban az esetben, ha az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket leállítják, ha a dózisukat csökkentik, illetve ha a mellékhatások monitorozása válik szükségessé.

A Paxlovid hatásai más gyógyszerekre
A CYP3A-gátló Paxlovid-dal való kezelés megkezdése olyan betegeknél, akik a CYP3A által metabolizált gyógyszereket kapnak, vagy a CYP3A által metabolizált gyógyszerekkel történő kezelés megkezdése olyan betegeknél, akik már Paxlovid-ot szednek, megemelheti a CYP3A által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

A Paxlovid kalcineurin-gátlókkal és mTOR-gátlókkal való együttes alkalmazása
Multidiszciplináris csoport (pl. a kezelésben részt vevő orvosok, immunszuppresszív kezelésre specializálódott orvosok és/vagy klinikai farmakológiára specializálódott orvosok) konzultációja szükséges az együttadás összetettségének kezelésére, amely során szorosan és rendszeresen monitorozni kell az immunszuppresszív gyógyszer vérkoncentrációját, és az immunszuppresszív gyógyszer dózisát a legfrissebb irányelvekkel összhangban kell módosítani (lásd 4.5 pont).

Más gyógyszerek hatásai a Paxlovid-ra
A CYP3A-t gátló vagy indukáló gyógyszerek alkalmazásának elkezdése megemelheti, illetve csökkentheti a Paxlovid koncentrációját.

Ezen kölcsönhatások a következőket okozhatják:

- Klinikailag jelentős mellékhatások, súlyos, életveszélyes vagy halálos kimenetellel, az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek magasabb szintű expozíciója miatt.
- Klinikailag jelentős mellékhatások a Paxlovid magasabb szintű expozíciója miatt.
- A Paxlovid terápiás hatásának elvesztése és virális rezisztencia potenciális kialakulása.

Az 1. táblázatban találhatók azon gyógyszerek, amelyeknek a nirmatrelvir/ritonavir készítménnyel való egyidejű alkalmazása ellenjavallt, valamint az egyéb gyógyszerekkel való potenciálisan jelentős kölcsönhatások (lásd 4.5 pont). A Paxlovid-kezelés előtt és alatt mérlegelni kell az egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások lehetőségét; az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket a Paxlovid-kezelés során felül kell vizsgálni, a betegeket pedig figyelemmel kell kísérni az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel kapcsolatos mellékhatások tekintetében.

Túlérzékenységi reakciók

Anaphylaxiáról, túlérzékenységi reakciókról és súlyos bőrreakciókról (többek között toxicus epidermalis necrolysisről és Stevens–Johnson-szindrómáról) számoltak be a Paxlovid alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). Amennyiben klinikailag jelentős túlérzékenységi reakció vagy anaphylaxia jelei és tünetei lépnek fel, azonnal abba kell hagyni a Paxlovid alkalmazását, majd megfelelő gyógyszerek és/vagy támogató kezelés alkalmazását kell megkezdeni.

Súlyos vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekről (beleértve az ESRD-ben szenvedő betegeket is) nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. A farmakokinetikai adatok (lásd 5.2 pont) alapján súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a Paxlovid alkalmazása túlzott expozícióhoz vezethet, amely potenciálisan toxikus. A célzott vizsgálatig ebben a szakaszban nem lehet a dózismódosításra vonatkozó ajánlást kidolgozni. Emiatt a Paxlovid nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban szenvedőknél (eGFR < 30 ml/perc, beleértve a hemodializált, ESRD-betegeket is).

Súlyos májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekről nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai és klinikai adatok. Emiatt a Paxlovid nem alkalmazható súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében.

Hepatotoxicitás

A ritonavirt kapó betegek körében előfordult emelkedett májtranszaminázszint, klinikai tünetekkel járó hepatitis és sárgaság. Ezért körültekintően kell eljárni, amikor a Paxlovid-ot olyan betegeknél alkalmazzák, akiknél májbetegség, májenzimszint-eltérés vagy hepatitis áll fenn.

Vérnyomás-emelkedés

Általában nem súlyos, átmeneti jellegű vérnyomás-emelkedés eseteit jelentették a Paxlovid-kezelés során. Különös figyelmet kell fordítani az idősekre, beleértve a rendszeres vérnyomásmérést, mivel őket nagyobb valószínűséggel érintik a vérnyomás-emelkedés súlyos szövődményei.

HIV-1-rezisztencia kialakulásának kockázata

Mivel a nirmatrelvirt ritonavirral együtt adják, fennállhat annak a veszélye, hogy kontrollálatlan vagy nem diagnosztizált HIV-1-fertőzésben szenvedő egyénekben a HIV-1-rezisztenciát alakít ki a HIV-proteáz-inhibitorokkal szemben.

Segédanyagok

A nirmatrelvir-tabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A nirmatrelvir- és a ritonavir-tabletta egyaránt kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a Paxlovid-ra

A nirmatrelvir és a ritonavir a CYP3A szubsztrátja.

A Paxlovid egyidejű alkalmazása a CYP3A-t indukáló gyógyszerekkel csökkentheti a nirmatrelvir és a ritonavir plazmakoncentrációját, és csökkentheti a Paxlovid terápiás hatását.

A Paxlovid egyidejű alkalmazása a CYP3A4-gátló gyógyszerrel növelheti a nirmatrelvir és a ritonavir plazmakoncentrációját.

A Paxlovid hatásai más gyógyszerekre

CYP3A4-szubsztrát gyógyszerek

A Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) a CYP3A-enzim erős inhibitora, és növeli az elsősorban a CYP3A által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációját. Emiatt a nirmatrelvir/ritonavir olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, és amelyeknél az emelkedett plazmakoncentráció súlyos és/vagy életveszélyes eseményekkel állhat összefüggésben, ellenjavallt (lásd 1. táblázat). Olyan egyéb CYP3A4-szubsztrátok egyidejű alkalmazása, amelyek potenciálisan jelentős kölcsönhatásokat okozhatnak (lásd 1. táblázat), csak akkor mérlegelhető, ha az előnyök meghaladják a kockázatokat.

CYP2D6-szubsztrát gyógyszerek
In vitro vizsgálatok alapján a ritonavir nagy affinitással kötődik a citokróm P450 (CYP) számos izoformájához, és az alábbi rangsor szerint gátolhatja az oxidációt: CYP3A4 > CYP2D6. A Paxlovid CYP2D6-szubsztrát szerekkel történő egyidejű alkalmazása megnövelheti a CYP2D6-szubsztrát koncentrációját.

P-glikoprotein-szubsztrát gyógyszerek
A Paxlovid affinitása a P-glikoproteinhez (P-gp) szintén magas, és gátolja ezt a transzportert; emiatt elővigyázatosság szükséges egyidejű kezelés esetén. Szoros gyógyszerbiztonsági és -hatásossági monitorozás szükséges, és ennek megfelelően szükség lehet a dózis csökkentésére, illetve kerülendő az egyidejű alkalmazás.

A Paxlovid a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 és a CYP2C19 általi glükuronidációt és oxidációt indukálhat, ezáltal fokozva azon néhány gyógyszer biotranszformációját, amelyek metabolizmusa ezen útvonalakon valósul meg, így csökkentheti az ilyen gyógyszerek szisztémás expozícióját, ami csökkentheti vagy lerövidítheti a terápiás hatást.

In vitro vizsgálatok alapján a nirmatrelvir klinikailag releváns koncentrációkban alkalmazva potenciálisan gátolja a MDR1-et és az OATP1B1-et.

A Paxlovid kifejezetten gyógyszerinterakciók elemzése céljából végzett vizsgálatai arra utalnak, hogy a gyógyszerkölcsönhatásokat elsősorban a ritonavir okozza. Ennélfogva a ritonavirra vonatkozó gyógyszerinterakciók a Paxlovid esetén is alkalmazandók.

Az 1. táblázatban felsorolt gyógyszerek listája útmutatásként szolgál, és nem tekinthető a nirmatrelvir/ritonavir készítmény alkalmazásakor ellenjavallt gyógyszerek teljes listájának.

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	**A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)**	**Klinikai megjegyzések**
Alfa$_1$-adrenoreceptor-antagonisták	↑alfuzozin	Az alfuzozin emelkedett plazmakoncentrációja súlyos hypotensióhoz vezethet, ezért alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑tamszulozin	A tamszulozin nagymértékben metabolizálódik, főként a CYP3A4 és a CYP2D6 által, amelyek közül mindkettőt gátolja a ritonavir. Kerülje a Paxlovid-dal való egyidejű alkalmazását.
Amfetaminszármazékok	↑amfetamin	A (korábbi, antiretrovirális szerként való alkalmazásnak megfelelően) nagy dózisban adott ritonavir valószínűleg gátolja a CYP2D6-ot, ami miatt várhatóan emelkedik az amfetamin és

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
		származékainak koncentrációja. A nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor ezeket a gyógyszereket a Paxlovid-dal együtt alkalmazzák.
Analgetikumok	↑buprenorfin (57%, 77%),	A buprenorfin és aktív metabolitjainak emelkedett plazmakoncentrációja nem okozott klinikailag jelentős farmakodinámiás változásokat az opioidtoleranciát mutató betegek populációjában. A két hatóanyag együttadásakor ezért nem feltétlenül szükséges a buprenorfin dózisának módosítása.
	↑fentanil, ↑oxikodon	A ritonavir gátolja a CYP3A4-et, és ennek következtében várhatóan növeli ezen narkotikus analgetikumok plazmakoncentrációját. Ha a Paxlovid-dal való egyidejű alkalmazás szükséges, megfontolandó ezen narkotikus analgetikumok dózisának csökkentése, és a terápiás és mellékhatások (beleértve a légzésdepressziót) szoros monitorozása javasolt. További információk az egyes alkalmazási előírásokban találhatók.
	↓metadon (36%, 38%)	A ritonavir farmakokinetikai hatásfokozóként történő adása mellett alkalmazott metadon dózisának emelésére lehet szükség a glükuronidációt indukáló hatás miatt. A dózismódosítás megfontolandó a beteg metadon-kezelésre adott klinikai válaszának megfelelően.
	↓morfin	A morfin koncentrációja csökkenhet az egyidejűleg alkalmazott ritonavir farmakokinetikai hatásfokozóként történő adásának glükuronidációt indukáló hatása miatt.
	↑petidin	Egyidejű alkalmazása az opioidok hatásainak fokozódását vagy elhúzódását okozhatja. Ha egyidejű alkalmazás szükséges, meg kell fontolni a petidin adagolásának ritkítását. Monitorozni kell a légzésdepresszió és a szedáció tüneteit.
	↓piroxikám	Csökken a piroxikám-expozíció a Paxlovid CYP2C9-indukciója miatt.
Anginaellenes szerek	↑ranolazin	A ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt a ranolazin koncentrációja várhatóan

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
		emelkedik. A ranolazinnal történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Arrhythmiaellenes szerek	↑amiodaron ↑flekainid	Tekintettel az amiodaron- vagy flekainid-expozíció és így a kapcsolódó nemkívánatos események jelentős növekedésének kockázatára, kerülni kell az egyidejű alkalmazást, kivéve, ha multidiszciplináris konzultációra van lehetőség a biztonságos kezelés érdekében.
	↑digoxin	Ezt a kölcsönhatást a P-gp által mediált digoxin-effluxnak a farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir általi módosítása okozhatja. Várható a digoxin koncentrációjának emelkedése. Amennyiben lehetséges, monitorozni kell a digoxin szintjét, valamint a digoxin alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát.
	↑dizopiramid	A ritonavir növelheti a dizopiramid plazmakoncentrációját, ami a nemkívánatos események, például a szívritmuszavarok fokozott kockázatát eredményezheti. Elővigyázatosságra van szükség, és a dizopiramid terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott, ha megoldható.
	↑dronedaron, ↑propafenon, ↑kinidin	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg növeli a dronedaron, propafenon és kinidin plazmakoncentrációját, ezért az egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Asthmaellenes szerek	↓teofillin (43%, 32%)	A ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén a teofillin dózisának emelésére lehet szükség a CYP1A2 indukciója miatt.
Daganatellenes szerek	↑abemaciklib	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a CYP3A4 ritonavir okozta gátlása miatt. Az abemaciklib és a Paxlovid együttes alkalmazása kerülendő. Amennyiben az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, az abemaciklib alkalmazási előírásában szereplő, dózismódosításra vonatkozó ajánlások az irányadók. Az abemaciklib

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
		okozta nemkívánatos reakciók monitorozása szükséges.
	↑afatinib	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek, mert a ritonavir gátolja az emlőrák-rezisztencia proteint (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) és akutan gátolja a P-gp-t. Az AUC- és C_{max}-érték emelkedésének mértéke a ritonavir adásának időzítésétől függ. Az afatinib és a Paxlovid együttes alkalmazásakor elővigyázatossággal kell eljárni (lásd az afatinib alkalmazási előírását). Az afatinibhez köthető gyógyszer okozta nemkívánatos reakciók figyelemmel kísérése szükséges.
	↑apalutamid	Az apalutamid a CYP3A4 közepesen erős–erős induktora, és a nirmatrelvir/ritonavir csökkent expozícióját és a virológiai válasz potenciális elvesztését okozhatja. Emellett, a ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén az apalutamid szérumkoncentrációja emelkedhet, ami súlyos nemkívánatos események, például görcsrohamok potenciális előfordulásához vezethet. Ellenjavallt a Paxlovid apalutamiddal történő egyidejű alkalmazása (lásd 4.3 pont).
	↑ceritinib	A ceritinib szérumkoncentrációja emelkedhet a ritonavir CYP3A-t és P-gp-t gátló hatása miatt. A ceritinib és a Paxlovid együttes alkalmazásakor elővigyázatossággal kell eljárni. A ceritinib dózismódosítására vonatkozó ajánlásokat lásd a ceritinib alkalmazási előírásában. A ceritinibhez köthető gyógyszer okozta nemkívánatos reakciók figyelemmel kísérése szükséges.
	↑dazatinib, ↑nilotinib, ↑vinblasztin, ↑vinkrisztin	A ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén a szérumkoncentrációk emelkedhetnek, ami potenciálisan növelheti a nemkívánatos események előfordulási gyakoriságát.

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
	↑enkorafenib ↑ivozidenib	Az enkorafenib vagy ivozidenib szérumkoncentrációja emelkedhet a ritonavirral történő együttes alkalmazáskor, ami fokozhatja a toxicitás kockázatát, ideértve a súlyos nemkívánatos események, például a QT-intervallum-megnyúlás előfordulásának kockázatát is. Kerülni kell az enkorafenib vagy ivozidenib együttes alkalmazását. Ha úgy ítélik meg, hogy az előnyök meghaladják a kockázatokat, és szükséges a ritonavir alkalmazása, a betegek gondos biztonságossági monitorozása szükséges.
	enzalutamid	Az enzalutamid a CYP3A4 erős induktora, ez pedig csökkent Paxlovid-expozícióhoz, és potenciálisan a virológiai válasz elvesztéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet. Az enzalutamid és a Paxlovid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑fosztamatinib	A fosztamatinib ritonavirral történő együttes alkalmazása fokozhatja a fosztamatinib metabolitjának, az R406-nak az expozícióját, ami dózisfüggő nemkívánatos eseményekhez vezethet, például hepatotoxicitáshoz, neutropeniához, vérnyomás-emelkedéshez vagy hasmenéshez. Ezen események előfordulása esetén a dóziscsökkentésre vonatkozó ajánlásokat lásd a fosztamatinib alkalmazási előírásában.
	↑ibrutinib	Az ibrutinib szérumkoncentrációja emelkedhet a ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt, ami a toxicitás fokozott kockázatával jár, ideértve a tumorlízis-szindróma fokozott kockázatát. Az ibrutinib és a ritonavir együttes alkalmazása kerülendő. Ha úgy ítélik meg, hogy az előnyök meghaladják a kockázatokat és szükséges a ritonavir alkalmazása, az ibrutinib dózisát 140 mg-ra kell csökkenteni, és a betegek gondos toxicitási monitorozása szükséges.

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
	↑neratinib	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a CYP3A4 ritonavir okozta gátlása miatt. A neratinib és Paxlovid egyidejű alkalmazása ellenjavallt a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók, beleértve a hepatotoxicitás bekövetkezésének lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).
	↑venetoklax	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt, ami fokozza a tumorlízis-szindróma kockázatát az adás megkezdésekor és a dózisemelés fázisában, ezért egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont, illetve a venetoklax alkalmazási előírását). Azon betegeknél, akik a dózisemelés fázisát befejezték, és már a venetoklax állandó napi dózisát kapják, erős CYP3A-gátlók együttes alkalmazása esetén a venetoklax dózisát 100 mg-ra vagy kevesebbre (vagy ha más okból már módosították a dózist, akkor legalább 75%-kal) kell csökkenteni.
Véralvadásgátlók	↑apixabán	A P-gp-t, és emellett a CYP3A4-et erősen gátló inhibitorok növelik az apixabán szintjét a vérben, és növelik a vérzés kockázatát. Az apixabán és a Paxlovid együttes alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlások az apixabán adagjától függnek. Naponta kétszer 5 mg vagy kétszer 10 mg apixabán-dózis esetén az apixabán dózisát 50%-kal csökkenteni kell. Azon betegeknél, akik már csak naponta kétszer 2,5 mg apixabánt szednek, kerülendő a Paxlovid egyidejű alkalmazása.
	↑dabigatrán (94%, 133%)*	A Paxlovid együttes alkalmazása várhatólag megnöveli a dabigatrán koncentrációját, aminek eredményeként fokozódik a vérzés kockázata. Csökkenteni kell a dabigatrán dózisát vagy el kell kerülni az együttes alkalmazást.
	↑rivaroxaban (153%, 53%)	A CYP3A és P-gp gátlása emeli a rivaroxaban plazmakoncentrációját és fokozza a farmakodinámiás hatását, ami a vérzés fokozott kockázatához vezethet. Ezért a Paxlovid alkalmazása nem javallt rivaroxabant kapó betegeknél.

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
	warfarin, ↑↓S-warfarin (9%, 9%), ↓↔R-warfarin (33%)	A CYP1A2 és CYP2C9 indukciója csökkenti az R-warfarin koncentrációját, míg az S-warfarin esetében kismértékű farmakokinetikai hatásról számoltak be ritonavirral történő egyidejű alkalmazás esetén. Az R-warfarin csökkent koncentrációja csökkent mértékű véralvadásgátláshoz vezethet, ezért warfarin és ritonavir együttes alkalmazásakor javasolt a véralvadásgátlás paramétereinek monitorozása.
Antikonvulzív szerek	karbamazepin*, fenobarbitál, fenitoin, primidon	A karbamazepin 55%-kal csökkenti a nirmatrelvir AUC-jét és 43%-kal csökkenti a C_{max}-értékét. A fenobarbitál, a fenitoin és a primidon a CYP3A4 erős induktorai, amelyek a nirmatrelvir és a ritonavir csökkent expozícióját és a virológiai válasz potenciális elvesztését okozhatják. A karbamazepin, a fenobarbitál, a fenitoin, illetve a primidon és Paxlovid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑klonazepám	A klonazepám adagjának csökkentésére lehet szükség, ha a Paxlovid-dal együtt adják, és klinikai monitorozás ajánlott.
	↓divalproex, lamotrigin	A ritonavir farmakokinetikai hatásfokozóként történő adása mellett CYP2C9 általi oxidációt és glükuronidációt indukál, ami miatt várhatóan csökken az antikonvulzív szerek plazmakoncentrációja. Ezen gyógyszerek ritonavirral történő együttes alkalmazásakor javasolt a szérumkoncentrációk vagy a terápiás hatások szoros monitorozása.
Antikortikoszteroidok	↑ketokonazol (3,4-szeres, 55%)	A ritonavir gátolja a ketokonazol CYP3A által mediált metabolizmusát. A gastrointestinalis és hepaticus mellékhatások incidenciájának fokozódása miatt meg kell fontolni a ketokonazol dózisának csökkentését ritonavirrel való együttes alkalmazás esetén.

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
Antidepresszáns szerek	↑amitriptilin, fluoxetin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin	A (korábbi, antiretrovirális szerként való alkalmazásnak megfelelően) nagy dózisban adott ritonavir valószínűleg gátolja a CYP2D6-ot, ami miatt várhatóan emelkedik az imipramin, amitriptilin, nortriptilin, fluoxetin, paroxetin vagy a szertralin koncentrációja. Ezen gyógyszereknek az antiretrovirális szerként adott ritonavir melletti alkalmazásakor javasolt a terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása.
Köszvényellenes szerek	↑kolchicin	A kolchicin koncentrációi várhatóan emelkednek ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén. Életveszélyes és végzetes gyógyszerkölcsönhatásokat jelentettek kolchicinnel és ritonavirral (CYP3A4 és P-gp gátlása) kezelt betegeknél. A kolchicin és a Paxlovid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HCV elleni szerek	↑glekaprevir/pibrentaszvir	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a ritonavir P-gp-t, BCRP-t és OATP1B-t gátló hatása miatt. A glekaprevir/pibrentaszvir és Paxlovid egyidejű alkalmazása nem javasolt a GPT-[ALAT] emelkedés megnövekedett kockázata miatt, ami fokozott glekaprevir-expozícióval jár.
	↑szofoszbuvir/velpataszvir/ voxilaprevir	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a ritonavir OATP1B-t gátló hatása miatt. A szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és Paxlovid egyidejű alkalmazása nem javasolt. További információk a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir alkalmazási előírásában találhatók
Antihisztaminok	↑fexofenadin	Farmakokinetikai hatásfokozóként adva a ritonavir módosíthatja a P-gp által mediált fexofenadin-effluxot, ami növeli a fexofenadin koncentrációját.
	↑loratadin	Farmakokinetikai hatásfokozóként adva a ritonavir gátolja a CYP3A-t, ami várhatóan a loratadin emelkedett plazmakoncentrációját eredményezi. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt a loratadin ritonavirral történő együttes alkalmazásakor.

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
	↑terfenadin	A terfenadin emelkedett plazmakoncentrációja. Ennélfogva, ez a szer fokozza a súlyos arrhythmiák kockázatát, ezért Paxlovid-dal történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HIV-ellenes szerek	↑biktegravir/ ↔emtricitabin/ ↑tenofovir	A ritonavir a CYP3A gátlása révén jelentősen megnövelheti a biktegravir plazmakoncentrációját. A ritonavir a P-gp gátlása révén várhatóan növeli a tenofovir-alafenamid felszívódását, ezáltal növelve a tenofovir szisztémás koncentrációját.
	↑efavirenz (21%)	Az efavirenz és ritonavir együttes alkalmazásakor a mellékhatások (pl. szédülés, hányinger, paraesthesia) és laboratóriumi rendellenességek (emelkedett májenzimszintek) fokozott előfordulási gyakoriságát figyelték meg. További információért lásd az efavirenz alkalmazási előírását.
	↑maravirok (161%, 28%)	A ritonavir a CYP3A gátlása következtében emeli a maravirok szérumkoncentrációját. A maravirok alkalmazható együtt ritonavirral a maravirok-expozíció növelése céljából. További információért lásd maravirok alkalmazási előírását.
	↓raltegravir (16%, 1%)	A ritonavir és raltegravir együttes alkalmazása kismértékben csökkenti a raltegravir koncentrációját.
	↓zidovudin (25%, NA)	A ritonavir a zidovudin glükuronidációját indukálhatja, ami enyhén csökkentheti a zidovudin koncentrációját. Nincs szükség dózismódosításra.

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
Fertőzésellenes szerek	↓atovakon	Farmakokinetikai hatásfokozóként adva a ritonavir glükuronidációt indukál, ami várhatóan az atovakon csökkent plazmakoncentrációját eredményezi. A szérumszintek vagy a terápiás hatások szoros monitorozása javasolt az atovakon ritonavirral történő együttes alkalmazásakor.
	↑bedakvilin	Nem végeztek interakciós vizsgálatot ritonavirral önmagában. A bedakvilinnel összefüggő nemkívánatos események kockázata miatt az együttes alkalmazás kerülendő. Amennyiben az előny meghaladja a kockázatot, a bedakvilin és a ritonavir együttes alkalmazása során elővigyázatossággal kell eljárni. Javasolt az elektrokardiogram és a transzaminázok gyakoribb monitorozása (lásd a bedakvilin alkalmazási előírását).
	↑klaritromicin (77%, 31%), ↓14-OH klaritromicin metabolit (100%, 99%)	A klaritromicin széles terápiás tartománya következtében nincs szükség a dózis csökkentésére normális vesefunkciójú betegeknél. A klaritromicin napi 1 g-ot meghaladó adagokban nem adható együtt farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavirral. Vesekárosodással érintett betegeknél megfontolandó a klaritromicin dózisának csökkentése: 30 és 60 ml/perc közötti kreatinin-clearance értékű betegeknél az adagot 50%-kal csökkenteni kell (súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan lásd a 4.2 pontot).
	delamanid	Nem végeztek interakciós vizsgálatot ritonavirral önmagában. Egy egészséges önkéntesekkel végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban naponta kétszer 100 mg delamanid és naponta kétszer 400/100 mg lopinavir/ritonavir 14 napig tartó alkalmazása esetén a delamanid DM-6705 metabolitjának expozíciója 30%-kal nőtt. A DM-6705 miatt fennáll a QTc-megnyúlás kockázata, emiatt ha szükségessé válik a delamanid és a ritonavir együttes alkalmazása, rendkívül gyakori EKG-monitorozás javasolt a teljes Paxlovid-kezelési időszak során (lásd 4.4 pont, valamint olvassa el a delamanid

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
		alkalmazási előírását).
	↑eritromicin, ↑itrakonazol*	Az itrakonazol 39%-kal növeli a nirmatrelvir AUC-jét és 19%-kal növeli a C_{max}-értékét. Farmakokinetikai hatásfokozóként adva a ritonavir gátolja a CYP3A4-et, ami várhatóan az itrakonazol és az eritromicin emelkedett plazmakoncentrációját okozza. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt az eritromicin vagy az itrakonazol ritonavirral történő együttes alkalmazásakor.
	↑fuzidinsav (szisztémás alkalmazás)	Tekintettel a fuzidinsav-expozíció és így a vele kapcsolatos nemkívánatos események jelentős növekedésének kockázatára (szisztémás alkalmazás), kerülni kell az együttes alkalmazást, kivéve, ha multidiszciplináris konzultációra van lehetőség a biztonságos kezelés érdekében.
	↑rifabutin (4-szeres, 2,5-szeres), ↑25-*O*-dezacetil-rifabutin metabolit (38-szoros, 16-szoros)	A ritonavir CYP3A4-et gátló hatása miatt a rifabutin-expozíció növekedése várható. Multidiszciplináris csoporttal való konzultáció javasolt annak érdekében, hogy az egyidejű alkalmazás biztonsággal irányítható, a rifabutin-dózis csökkentésének szükségessége pedig biztonsággal megállapítható legyen.
	Rifampicin, rifapentin	A rifampicin és a rifapentin a CYP3A4 erős induktorai, és a nirmatrelvir/ritonavir csökkent expozícióját, a virológiai válasz elvesztését és a rezisztencia esetleges kialakulását okozhatják. A rifampicin vagy rifapentin és Paxlovid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	szulfametoxazol/trimetoprim	Nincs szükség a szulfametoxazol/trimetoprim dózisának módosítására együttesen alkalmazott ritonavir-kezelés során.
	↓vorikonazol (39%, 24%)	A vorikonazol és a farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir együttes alkalmazása kerülendő, kivéve, ha a beteg előny/kockázat becslése a vorikonazol alkalmazását támogatja.

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
Antipszichotikumok	↑klozapin	Tekintettel a klozapin-expozíció és így a vele kapcsolatos nemkívánatos események növekedésének kockázatára, kerülni kell az együttes alkalmazást, kivéve, ha multidiszciplináris konzultációra van lehetőség a biztonságos kezelés érdekében.
	↑haloperidol, ↑riszperidon, ↑tioridazin	A ritonavir valószínűleg gátolja a CYP2D6-ot, és ennek következményeként várhatóan emeli a haloperidol, riszperidon és tioridazin koncentrációját. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor ezeket a gyógyszereket az antiretrovirális szerként adott ritonavirral együtt alkalmazzák.
	↑lurazidon	A ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt a lurazidon koncentrációja várhatóan emelkedik. A lurazidonnal való együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑pimozid	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg a pimozid emelkedett plazmakoncentrációját okozza, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑kvetiapin	A ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt a kvetiapin koncentrációja várhatóan emelkedik. A Paxlovid és kvetiapin egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez fokozhatná a kvetiapinhez köthető toxicitást (lásd 4.3 pont).
Benignus prostata hyperplasia elleni szerek	↑szilodoszin	Az együttes alkalmazás ellenjavallt a posturalis hypotensio lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).
β2-agonista (hosszú hatású)	↑szalmeterol	A ritonavir gátolja a CYP3A4-et, és ennek következtében a szalmeterol plazmakoncentrációjának kifejezett emelkedése várható, ami a szalmeterollal összefüggő kardiovaszkuláris nemkívánatos események – beleértve a QT-meghosszabbodást, a palpitációt és a sinus tachycardiát – fokozott kockázatát eredményezi. Ezért kerülni kell az egyidejű alkalmazását a Paxlovid-dal.

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
Kalciumcsatorna-gátlók	↑amlodipin, ↑diltiazem, ↑felodipin ↑nikardipin ↑nifedipin ↑verapamil	A farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként adott ritonavir gátolja a CYP3A4-et, és ennek következtében várhatóan emeli a kalciumcsatorna-gátlók plazmakoncentrációját. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor az amlodipint, a diltiazemet, a felodipint, a nikardipint, a nifedipint vagy a verapamilt ritonavirral együtt alkalmazzák.
	↑lerkanidipin	Tekintettel a lerkanidipin-expozíció és ezáltal a kapcsolódó mellékhatások jelentős növekedésének kockázatára, az egyidejű alkalmazás kerülendő, kivéve, ha lehetőség van multidiszciplináris konzultációra az egyidejű alkalmazás biztonságos irányítása céljából.
Cardiovascularis hatású szerek	↑aliszkirén	Kerülni kell az együttes alkalmazást Paxlovid-dal.
	↑cilosztazol	A cilosztazol adagolásának módosítása ajánlott. További információk a cilostazol alkalmazási előírásában találhatók.
	klopidogrel	A klopidogrellel való együttes alkalmazás csökkentheti a klopidogrel aktív metabolitjának szintjét. Kerülni kell az együttes alkalmazást Paxlovid-dal.
	↑eplerenon	Az együttes alkalmazás eplerenonnal ellenjavallt a hyperkalaemia lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).
	↑ivabradin	Az együttes alkalmazás ivabradinnal ellenjavallt a bradycardia vagy ingerületvezetési zavarok lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).
	↑tikagrelor	Tekintettel a tikagrelor-expozíció és így a vele kapcsolatos nemkívánatos események jelentős növekedésének kockázatára, kerülni kell az együttes alkalmazást, kivéve, ha multidiszciplináris konzultációra van lehetőség a biztonságos kezelés érdekében.
Cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia szabályozó potenciátorok	↑elexakaftor/ tezakaftor/ivakaftor, ↑ivakaftor, ↑tezakaftor/ivakaftor	Paxlovid-dal való együttes alkalmazás esetén csökkenteni kell az adagot. További információk az egyes alkalmazási előírásokban találhatók.
	lumakaftor/ivakaftor	Együttes alkalmazása ellenjavallt a virológiai válasz elvesztésének lehetősége

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
		és a rezisztencia esetleges kialakulása miatt (lásd 4.3 pont)
Dipeptidil-peptidáz 4 (DPP4) gátlók	↑szaxagliptin	A szaxagliptin adagolásának naponta egyszer 2,5 mg-ra történő módosítása ajánlott.
Endothelin-antagonisták	↑bozentán	A bozentán és ritonavir együttes alkalmazása megemelte a bozentán egyensúlyi állapotban mérhető maximális koncentrációját (C_{max}) és az AUC-t. Kerülni kell az együttes alkalmazást Paxlovid-dal. További információkért lásd a bozentán alkalmazási előírását.
	↑riociguát	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a ritonavir CYP3A-t és P-gp-t gátló hatása miatt. A riociguát és Paxlovid együttes alkalmazása nem javasolt (lásd a riociguát alkalmazási előírását).
Ergot-származékok	↑dihidroergotamin, ↑ergonovin, ↑ergotamin, ↑metilergonovin	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg az ergot-származékok emelkedett plazmakoncentrációját okozza, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
A gyomor-bél rendszer motilitására ható szerek	↑ciszaprid	A ciszaprid emelkedett plazmakoncentrációja. Ennélfogva, fokozza a súlyos arrhythmiák kockázatát, ezért Paxlovid-dal történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Gyógynövény-készítmények	közönséges orbáncfű	A közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények alkalmazásakor fennáll a nirmatrelvir és a ritonavir csökkent plazmakoncentrációjának és csökkent klinikai hatásának kockázata, ezért Paxlovid-dal történő egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok	↑lovasztatin, szimvasztatin	A CYP3A metabolizmusától nagymértékben függő HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok, például a lovasztatin és a szimvasztatin, plazmakoncentrációja várhatóan jelentősen emelkedik a – korábbi, antiretrovirális szerként vagy farmakokinetikai hatásfokozóként való alkalmazásnak megfelelően – nagy dózisban adott ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén. Mivel a lovasztatin és szimvasztatin emelkedett koncentrációja a betegeket hajlamosíthatja myopathiák kialakulására, ideértve a rhabdomyolysist,

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
		ezen gyógyszerek ritonavirral kombinált alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑atorvasztatin, rozuvasztatin (31%, 112%)*	Az atorvasztatin metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A-tól. Míg a rozuvasztatin eliminációja a CYP3A-tól független, ritonavirral történő együttes alkalmazásakor emelkedett roszuvasztatin-expozíciót figyeltek meg. Ezen interakció mechanizmusa nem tisztázott, de talán transzportergátlás következménye lehet. A ritonavir farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként történő adása mellett az atorvasztatin vagy rozuvasztatin lehető legalacsonyabb dózisát kell alkalmazni.
	↑fluvasztatin, pravasztatin	Bár a metabolizmusuk nem függ a CYP3A-tól, a pravasztatin- és a fluvasztatin-expozíció transzportergátlás miatt megemelkedhet. A Paxlovid-kezelés idejére fontolóra kell venni a pravasztatin és a fluvasztatin szedésének átmeneti felfüggesztését.
Hormonális fogamzásgátló	↓etinilösztradiol (40%, 32%)	A (korábbi, antiretrovirális szerként vagy farmakokinetikai hatásfokozóként való alkalmazásnak megfelelően) nagy dózisban adott ritonavir egyidejű alkalmazása esetén, az etinilösztradiol csökkent koncentrációja miatt megfontolandó barrierelvű vagy egyéb, nem hormonális fogamzásgátló módszer alkalmazása. A ritonavir valószínűleg megváltoztatja a méh vérzési profilját, és csökkenti az ösztradiol-tartalmú fogamzásgátlók hatékonyságát.
Immunszuppresszánsok	↑voklosporin	Az együttes alkalmazás ellenjavallt az akut és/vagy krónikus nefrotoxicitás lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).
Immunszuppresszánsok	kalcineurin-gátlók: ↑ciklosporin, ↑takrolimusz mTOR-gátlók: ↑everolimusz, ↑szirolimusz	A farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir gátolja a CYP3A4-et, és ennek következtében várhatóan emeli a ciklosporin, everolimusz, szirolimusz és takrolimusz plazmakoncentrációját. Ezt az együttadást csak az immunszuppresszív gyógyszer vérkoncentrációjának szoros és rendszeres monitorozása mellett szabad megfontolni az immunszuppresszív gyógyszer dózisának legfrissebb irányelvek szerinti csökkentése érdekében,

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
		valamint, hogy elkerülhető legyen az immunszuppresszív gyógyszer túlzott expozíciója, és az ebből eredő súlyos mellékhatások gyakoribbá válása. Fontos, hogy a szoros és rendszeres ellenőrzést ne csak a Paxlovid-dal történő együttadás során végezzék, hanem a Paxlovid-kezelést követően is. A gyógyszerinterakciók kezelésére általánosan javasolt módon egy multidiszciplináris csoport konzultációja szükséges az együttadás összetettségének kezelésére (lásd 4.4 pont).
Janus-kináz- (JAK) inhibitorok	↑tofacitinib	A tofacitinib adagolásának módosítása ajánlott. További információk a tofacitinib alkalmazási előírásában találhatók.
	↑upadacitinib	Az upadacitinib és a Paxlovid együttes alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlások az upadacitinib javallatától függenek. További információk az upadacitinib alkalmazási előírásában találhatók.
Lipidszintet módosító szerek	↑lomitapid	A CYP3A4-inhibitorok növelik a lomitapid-expozíciót, az erős inhibitorok körülbelül 27-szeres expozíciófokozódást okoznak. A ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt a lomitapid koncentrációja várhatóan emelkedik. A Paxlovid és lomitapid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd a lomitapid alkalmazási előírását) (lásd 4.3 pont).
Migrén elleni gyógyszerek	↑eletriptán	Az eletriptán együttes alkalmazása a Paxlovid beadása előtti legalább 72 órán belül ellenjavallt a súlyos mellékhatások, köztük cardiovascularis és cerebrovascularis események lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).
	↑rimegepánt	Kerülni kell a Paxlovid-dal való együttes alkalmazást.
Mineralokortikoidreceptor-antagonisták	↑finerenon	Együttes alkalmazása ellenjavallt a súlyos mellékhatások, köztük a hyperkalaemia, hypotensio és hyponatraemia lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).
Muszkarinreceptor-antagonisták	↑darifenacin	Tekintettel a darifenacin-expozíció és így a vele kapcsolatos nemkívánatos események jelentős növekedésének kockázatára, kerülni kell az együttes alkalmazást, kivéve, ha multidiszciplináris konzultációra van lehetőség a biztonságos

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
		kezelés érdekében.
	↑szolifenacin	Tekintettel a szolifenacin-expozíció és így a vele kapcsolatos nemkívánatos események jelentős növekedésének kockázatára, kerülni kell az együttes alkalmazást, kivéve, ha multidiszciplináris konzultációra van lehetőség a biztonságos kezelés érdekében.
Neuropszichiátriai szerek	↑aripiprazol, ↑brexpiprazol	Az aripiprazol és a brexpiprazol adagolásának módosítása ajánlott. További információkért lásd az aripiprazol és a brexpiprazol alkalmazási előírását.
	↑kariprazin	A kariprazin és aktív metabolitjainak emelkedett plazmaexpozíciója miatt az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Opioid-antagonisták	↑naloxegol	Az együttes alkalmazás ellenjavallt az opioidelvonási tünetek lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).
Foszfodiészteráz-(PDE5-) inhibitorok	↑avanafil (13-szoros, 2,4-szeres), ↑szildenafil (11-szeres, 4-szeres), ↑tadalafil (124%, ↔), ↑vardenafil (49-szeres, 13-szoros)	Az avanafil, szildenafil, tadalafil és vardenafil egyidejű alkalmazása Paxlovid-dal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Nyugtató-/altatószerek	↑alprazolám (2,5-szeres, ↔)	Az alprazolám metabolizmusa a ritonavir bevezetését követően gátlódik. Elővigyázatosságra van szükség az alprazolám és a – korábbi, antiretrovirális szerként vagy farmakokinetikai hatásfokozóként való alkalmazásnak megfelelően – nagy dózisban adott ritonavir együttes alkalmazásának első néhány napjában, mielőtt az alprazolám metabolizmusának indukciója bekövetkezik.
	↑buspiron	A farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként adott ritonavir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan emeli a buspiron plazmakoncentrációját. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor a buspiront ritonavirral egyidejűleg alkalmazzák.
	↑klorazepát, ↑diazepám, ↑esztazolám, ↑flurazepám,	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg a klorazepát, diazepám, esztazolám és flurazepám emelkedett plazmakoncentrációját okozza, ezért

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
		ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑szájon át alkalmazott midazolám (1330%, 268%)* és parenterálisan alkalmazott midazolám	A midazolám nagymértékben metabolizálódik a CYP3A4 által. A Paxlovid-dal történő együttes alkalmazás a midazolám koncentrációjának nagyfokú emelkedéséhez vezethet. A midazolám plazmakoncentrációja várhatóan magasabb a midazolám szájon át történő alkalmazása esetében. Emiatt, a Paxlovid szájon át alkalmazott midazolámmal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont), míg a Paxlovid és a parenterálisan alkalmazott midazolám egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. A parenterálisan adott midazolám és egyéb proteázinhibitorok egyidejű alkalmazásából származó adatok arra utalnak, hogy a midazolám plazmakoncentrációja akár 3-4-szeresére is emelkedhet. A Paxlovid és a parenterálisan adott midazolám együttes alkalmazását az intenzív terápiás osztályon vagy hasonló ellátást nyújtani képes helyszínen kell elvégezni, ahol biztosított a beteg szoros klinikai megfigyelése és a megfelelő orvosi ellátás légzésdepresszió és/vagy elhúzódó sedatio előfordulása esetén. A midazolám dózismódosítása mérlegelhető, különösen akkor, ha a beteg több mint egy adag midazolámot kap.
	↑triazolám (> 20-szoros, 87%)	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg emeli a triazolám plazmakoncentrációját, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Altató hatású szerek	↑zolpidem (28%, 22%)	A zolpidem és ritonavir alkalmazható kombináltan a túlzott szedatív hatás szoros monitorozása mellett.
Dohányzásról való leszokást támogató szerek	↓bupropion (22%, 21%)	A bupropiont elsősorban a CYP2B6 metabolizálja. A bupropiont a ritonavir ismételt dózisaival egyidejűleg alkalmazva várhatóan csökken a bupropion koncentrációja. Ezek a hatások a bupropion metabolizmusának indukcióját jelenthetik. Mivel azonban a ritonavirről megállapították, hogy *in vitro* gátolja a CYP2B6-ot, ezért a bupropion ajánlott dózisát nem szabad túllépni. A ritonavir hosszú távú alkalmazásával ellentétben, a

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
		ritonavir alacsony dózisban, rövid távon adva (naponta kétszer 200 mg 2 napon keresztül) nem mutatott jelentős interakciót a bupropionnal, ami arra utal, hogy a bupropionkoncentráció csökkenése néhány nappal a ritonavirral való együttadás megindítása után kezdődhet.
Szteroidok	budezonid, inhalációs, injekció formájában adott vagy intranasalis flutikazon-propionát, triamcinolon	A kortikoszteroidok szisztémás hatásairól, beleértve a Cushing-szindrómát és mellékvese-alulműködést (a kortizol plazmakoncentrációjának 86%-os csökkenését figyelték meg) számoltak be ritonavirt és inhalációs vagy intranasalis flutikazon-propionátot kapó betegeknél; hasonló hatás előfordulhat a CYP3A által metabolizált egyéb kortikoszteroidok, pl. a budezonid és triamcinolon esetében is. Ebből következőleg, a – korábbi, antiretrovirális szerként vagy farmakokinetikai hatásfokozóként való alkalmazásnak megfelelően – nagy dózisban adott ritonavir és ezen glükokortikoidok egyidejű alkalmazása nem javasolt, kivéve, ha a kezelés potenciális előnyei meghaladják a szisztémás kortikoszteroidhatás kockázatát. A lokális és szisztémás hatások szoros monitorozása mellett mérlegelni kell a glükokortikoid dózisának csökkentését vagy egy olyan glükokortikoidra való áttérést, amely nem szubsztrátja a CYP3A4-nek (pl. beklometazon). Továbbá, a glükokortikoidok megvonásakor hosszabb ideig tartó, fokozatos dóziscsökkentésre lehet szükség.
	↑dexametazon	A farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként adott ritonavir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan emeli a dexametazon plazmakoncentrációját. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor a dexametazont ritonavirral egyidejűleg alkalmazzák.

1. táblázat: Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
	↑prednizolon (28%, 9%)	A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor a prednizolont ritonavirral egyidejűleg alkalmazzák. A prednizolon metabolitjának AUC-értéke a ritonavirral való együttadás után 4 nappal 37%-kal, 14 nap után pedig 28%-kal emelkedett.
Pajzsmirigyhormon-pótló terápia	levotiroxin	A forgalomba hozatalt követően beszámoltak olyan esetekről, amelyek a ritonavirt tartalmazó termékek és a levotiroxin közötti potenciális kölcsönhatásra utalnak. A levotiroxinnal kezelt betegeknél a thyreoidea-stimuláló hormon (TSH) szintjének monitorozása szükséges a ritonavir-kezelés megkezdését és/vagy befejezését követően legalább egy hónapig.
Vazopresszinreceptor -antagonisták	↑tolvaptán	Az együttes alkalmazás ellenjavallt a kiszáradás, a hypovolaemia és a hyperkalaemia lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).

Rövidítések: GPT=glutamát-piruvát transzamináz (ALAT); AUC = görbe alatti terület.
* A Paxlovid-dal végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatokból származó eredmények (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Korlátozott mennyiségű olyan adat áll rendelkezésre a Paxlovid terhes nőknél való alkalmazására vonatkozóan, amelyek információt nyújthatnának a gyógyszerrel összefüggő kedvezőtlen fejlődési kimenetel kockázatáról. A fogamzóképes nőknek kerülniük kell a teherbe esést a Paxlovid-kezelés ideje alatt, valamint elővigyázatosságból a Paxlovid-kezelés befejezését követő 7 nap során.

A ritonavir alkalmazása csökkentheti a kombinált hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. A kombinált hormonális fogamzásgátlót szedő betegeknek azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak hatékony alternatív fogamzásgátló módszert vagy egy kiegészítő barrier elvű fogamzásgátló módszert a Paxlovid-kezelés során, valamint a Paxlovid-kezelés abbahagyását követő első menstruációs ciklus alatt (lásd 4.5 pont).

Terhesség

Korlátozottan állnak rendelkezésre adatok a Paxlovid terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan.

Az állatokból származó adatok fejlődési toxicitást mutattak a nirmatrelvir esetében a nyulaknál (alacsonyabb magzati testtömeg), de a patkányoknál nem (lásd 5.3 pont).

A terhességük során ritonavirral kezelt, nagyszámú nő bevonásával végzett vizsgálatból származó adatok nem utalnak a fejlődési rendellenességek arányának növekedésére a fejlődési rendellenességeket nyomon követő populációszintű rendszerek által megfigyelt arányokhoz képest.

Az állatokkal végzett ritonavir-vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

A Paxlovid alkalmazása nem javasolt a terhesség alatt, valamint fogamzásgátlást nem használó fogamzóképes korú nőknél, hacsak a beteg klinikai állapota a Paxlovid-kezelést szükségessé nem teszi.

Szoptatás

A nirmatrelvir és a ritonavir kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.2 pont).

Nem állnak rendelkezésre adatok a nirmatrelvir és a ritonavir szoptatott újszülöttre/csecsemőre, illetve tejtermelésre gyakorolt hatásairól. Az újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Paxlovid-kezelés alatt, valamint elővigyázatosságból a Paxlovid-kezelés befejezése utáni 48 órára a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán eredetű adatok a Paxlovid (nirmatrelvir és ritonavir) vagy az önmagában adott ritonavir termékenységre gyakorolt hatásáról. Sem a nirmatrelvir, sem a ritonavir, külön vizsgálva, nem gyakorolt hatást a patkányok termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Paxlovid várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a Paxlovid-kezelés (300 mg nirmatrelvir és 100 mg ritonavir kombinációja) során a következők voltak: dysgeusia (4,6%), diarrhoea (3,0%), fejfájás (1,2%) és hányás (1,2%).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A készítmény biztonságossági profilja a klinikai vizsgálatok során és a spontán jelentett mellékhatásokon alapul.

Az alábbi, 2. táblázatban szereplő mellékhatások szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: A Paxlovid esetén jelentett mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakorisági kategória	Mellékhatások
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység
	Ritka	Anaphylaxia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Dysgeusia, fejfájás

2. táblázat: A Paxlovid esetén jelentett mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakorisági kategória	Mellékhatások
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	Vérnyomás-emelkedés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Diarrhoea, hányás, hányinger
	Nem gyakori	Hasi fájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Bőrkiütés*
	Ritka	Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson-szindróma, viszketés*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Myalgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Ritka	Rossz közérzet

* Ezek a mellékhatások a túlérzékenységi reakció megjelenési formái is lehetnek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A Paxlovid túladagolásának kezelése általános tüneti beavatkozásokból kell, hogy álljon, melyek közé a vitális jelek ellenőrzése és a beteg klinikai állapotának megfigyelése tartozik. A Paxlovid-túladagolás esetére nem áll rendelkezésre specifikus antidotum.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, proteáz inhibitorok, ATC kód: **J05AE30**

Hatásmechanizmus

A nirmatrelvir a SARS-CoV-2 fő proteázának (Mpro) peptidomimetikus inhibitora, amelyet 3C-szerű proteáznak (3CLpro) vagy nsp5 proteáznak is neveznek. A SARS-CoV-2 Mpro gátlása miatt a fehérje nem képes a poliprotein prekurzorok feldolgozására, ami a vírusreplikáció akadályozottságához vezet.

A ritonavir gátolja a nirmatrelvir CYP3A általi metabolizmusát, ezáltal növelve a nirmatrelvir plazmakoncentrációját.

Antivirális hatás

A nirmatrelvir a gyógyszerexpozíciót követő 3. napon antivirális hatást mutatott a differenciált normál humán bronchialis epithelialis (dNHBE) sejtek (primer humán tüdő alveolaris epithelialis sejtvonal) SARS-CoV-2 általi fertőzése ellen (EC_{50}: 61,8 nM; EC_{90}: 181 nM).

A nirmatrelvir 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, és XBB.1.5 omikron-szubvariánsokkal szembeni antivirális aktivitását Vero E6-TMPRSS2 sejtekben értékelték P-gp-inhibitor jelenlétében. A nirmatrelvir medián EC_{50}-étéke 73 nM (39–146 nM

között) volt az omikron-szubvariánsokkal szemben, az EC_{50} érték ≤ 1,5-szeres változást mutatott az USA WA1/2020 izolátumhoz viszonyítva.

Továbbá a nirmatrelvir SARS-CoV-2 alfa, béta, gamma, delta, lambda, mű és omikron BA.1 variánsaival szembeni antivirális aktivitását Vero E6 P-gp- génkiütött (knockout) sejtekben értékelték. A nirmatrelvir medián EC_{50}-értéke 25 nM (16–141 nM között) volt. A béta variáns volt a legkevésbé érzékeny a vizsgált variánsok közül: az EC_{50}-értéke 3,7-szeresére változott az USA-WA1/2020 izolátumhoz viszonyítva. A többi variáns EC_{50}-értéke ≤ 1,1-szeresére változott az USA-WA1/2020 izolátumhoz viszonyítva.

Antivirális rezisztencia a sejttenyészetekben és a biokémiai vizsgálatok során
A nirmatrelvir-rezisztenciával potenciálisan összefüggő SARS-CoV-2 M^{pro} maradványokat mutattak ki különféle módszerekkel, beleértve a SARS-CoV-2 rezisztencia szelektálást, az M^{pro} szubsztitúcióval rendelkező rekombináns SARS-CoV-2 vírusok tesztelését és az aminosav-szubsztitúciókat tartalmazó rekombináns SARS-CoV-2 M^{pro} biokémiai vizsgálatát. A 3. táblázat tartalmazza azokat az M^{pro} szubsztitúciókat és M^{pro} szubsztitúció kombinációkat, amelyeket a nirmatrelvir szelektált SARS-CoV-2 sejttenyészetekben figyeltek meg. Az egyes M^{pro} szubsztitúciók attól függetlenül vannak felsorolva, hogy önmagukban vagy más M^{pro} szubsztitúciókkal kombináltan fordultak-e elő. Megjegyzendő, hogy az M^{pro} S301P és T304I szubsztitúciók átfedésben vannak az M^{pro} C-terminusánál levő nsp5/nsp6 hasítási hely P6 és P3 pozíciójával. A más M^{pro} hasítási helyen levő szubsztitúciókat nem hozták összefüggésbe a nirmatrelvir-rezisztenciával a sejttenyészetekben. Ezeknek a szubsztitúcióknak a klinikai szignifikanciája nem ismert.

3. táblázat: A nirmatrelvir által szelektált SARS-CoV-2 M^{pro} aminosav-szubsztitúciók a sejttenyészetekben (> 5-szörös EC_{50} változással)

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

A legtöbb azonosított egyszeri és néhány kettős M^{pro} aminosav-szubsztitúció, amelyek csökkentették a SARS-CoV-2 nirmatrelvirral szembeni érzékenységét < 5-szörös EC_{50}-eltolódást okozott a vad típusú SARS-CoV-2-höz viszonyítva. Általánosságban, a tripla és néhány dupla M^{pro} aminosav-szubsztitúció > 5-szörös EC_{50} eltolódást okozott a vad típushoz képest. Ezen szubsztitúciók klinikai szignifikanciáját tovább kell kutatni.

A vírusterhelés újbóli megnövekedése

A nazális virális-RNS-értékek kezelés utáni újbóli megnövekedését figyelték meg a 10. napon és/vagy a 14. napon a Paxlovidot és placebót kapók egy alcsoportjánál az EPIC-HR vizsgálatban, a COVID-19-tünetektől függetlenül. A virális értékek újbóli megnövekedése az EPIC-HR vizsgálatban előfordult a Paxloviddal kezelt résztvevőknél és a kezeletlen (placebót kapó) résztvevőknél egyaránt, de számszerűsíthetően magasabb arányban fordult elő a Paxlovid-csoportban (6,3% vs. 4,2%). A virális értékek újbóli megnövekedését és a COVID-19 tünetek kiújulását nem hozták összefüggésbe a betegség súlyosbodásával, mely akár hospitalizációhoz vagy halálhoz, illetve rezisztencia kialakulásához is vezethet.

Klinikai hatásosság

A Paxlovid hatásossága az időközi elemzés és az azt támogató EPIC-HR vizsgálat – nem hospitalizált, tüneteket mutató, laboratórium által igazoltan SARS-CoV-2-fertőzésben szenvedő felnőtt résztvevők körében végzett, II/III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat – végső elemzésén alapul. A résztvevők 18 évesek vagy annál idősebbek voltak, és a betegség súlyossá válásának szempontjából a következő kockázati tényezők közül legalább 1 fennállt náluk: diabetes, túlsúly

(BMI > 25 kg/m^2), krónikus tüdőbetegség (beleértve az asthmát), krónikus vesebetegség, aktuális dohányzás, immunszuppresszív betegség vagy immunszuppresszív kezelés, cardiovascularis betegség, hypertonia, sarlósejtes vérszegénység, idegrendszeri fejlődési rendellenességek, aktív daganatos betegség, gyógyszerhez vagy orvostechnikai eszközhöz kötött állapot („technológiai függőség”), vagy pedig legalább 60 éves életkor, függetlenül a társbetegségektől. A vizsgálatba azon résztvevőket vonták be, akiknél a COVID-19 tünetei ≤ 5 napon belül jelentkeztek. A vizsgálatból kizárták azokat a személyeket, akik kórtörténetében korábbi COVID-19-fertőzés vagy -védőoltás szerepelt.

A résztvevőket úgy randomizálták (1:1 arányban), hogy oralisan 12 óránként 5 napon keresztül Paxlovid-ot (300 mg nirmatrelvir és 100 mg ritonavir) vagy placebót kapjanak. Az elsődleges hatásossági végpont azon résztvevők aránya volt, akiknél a COVID-19-hez kapcsolódó hospitalizációra volt szükség, illetve akik bármilyen okból elhunytak a 28. napig. Az elemzést a módosított beválasztás szerinti (modified intent-to-treat, mITT) elemzési csoportban (minden olyan résztvevő, akiknél a tünetek a kezelés megkezdése előtt legfeljebb 3 napon belül jelentkeztek, és akik kiinduláskor még nem kaptak és nem is volt várható, hogy kapni fognak COVID-19 elleni terápiás, mAb-kezelést), az mITT1 elemzési csoportban (minden olyan résztvevő, akiknél a tünetek a kezelés megkezdése előtt legfeljebb 5 napon belül jelentkeztek, és akik kiinduláskor még nem kaptak és nem is volt várható, hogy kapni fognak COVID-19 elleni terápiás, mAb-kezelést) és az mITT2 elemzési csoportban (minden olyan résztvevő, akiknél a tünetek a kezelés megkezdése előtt legfeljebb 5 napon belül jelentkeztek) végezték el.

Összesen 2113 résztvevőt randomizáltak Paxlovid- vagy placebokezelésre. Kiinduláskor az átlagos életkor 45 év volt, a résztvevők 12%-a 65 éves vagy idősebb volt (3%-uk 75 éves vagy idősebb); 51% volt férfi; 71% fehér bőrű, 4% fekete bőrű vagy afroamerikai, 15% ázsiai és 41% hispán vagy latin-amerikai. A résztvevők 67%-ánál a tünetek a vizsgálati kezelés megkezdése előtt legfeljebb 3 napon belül jelentkeztek; a résztvevők 80%-ának BMI-értéke ≥ 25 kg/m^2 volt (36%-uknál a BMI ≥ 30 kg/m^2); a résztvevők 11%-a diabetes mellitusban szenvedett; a vizsgált populáció kevesebb mint 1%-a volt immunhiányos, a résztvevők 49%-a a kiinduláskor szerológiailag negatív volt és 49%-a volt szerológiailag pozitív. Az átlagos kiindulási vírusterhelés 4,71 $\log_{10}$ kópia/ml (szórás 2,89) volt; a résztvevők 27%-ánál a kiindulási vírusterhelés > 10^7 (kópia/ml) volt; a résztvevők 6,0%-a kapott, vagy várható volt, hogy kapni fog COVID-19 elleni terápiás mAb-kezelést a randomizáció időpontjában, ezért őket kizárták az mITT és mITT1 elemzési csoportokból. Az elsődleges SARS-CoV-2 variáns mindkét kezelési karon Delta (99%) volt, többnyire 21J kládú.

A Paxlovid-ot és a placebót kapó csoport kiinduláskori demográfiai és betegségjellemzői kiegyenlítettek voltak.

Az elsődleges hatásosság meghatározása az mITT populáció 754 résztvevőjének tervezett időközi elemzésén alapult. A becsült kockázatcsökkenés –6,5% volt, nem korrigált 95%-os CI-vel (–9,3%, –3,7%) és (–10,92%, –2,09%) 95%-os CI-vel a multiplicitással korrigálva. A kétoldalas p-érték < 0,0001 volt, 0,002-es kétoldalas szignifikanciaszint mellett.

A 4. táblázat az elsődleges végpont mITT1 elemzési populációban mért eredményeit ismerteti az összes rendelkezésre álló adatra vonatkozóan a vizsgálat végső befejezésekor.

4. táblázat: A hatásossági eredmények azon COVID-19-ben szenvedő, nem hospitalizált felnőtteknél, akiket a tünetek megjelenésétől számított 5 napon belül kezeltek, és akik a kiinduláskor nem részesültek COVID-19 mAb-kezelésben (mITT1 elemzési csoport[b])

	Paxlovid (N = 977)	**Placebo (N = 989)**
COVID-19-hez kapcsolódó hospitalizáció vagy halál bármilyen okból kifolyólag a 28. napig		
n (%) A placebóhoz képest mért csökkenés[a] (95%-os CI), %	9 (0,9%) –5,64 (–7,31, –3,97)	64 (6,5%)
p-érték	< 0,0001	
Bármely okból bekövetkező halál a 28. napig, %	0	12 (1,2%)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; COVID-19 = koronavírus betegség 2019; mAb = monoklonális antitest; mITT1 = módosított beválasztás szerinti populáció 1 (a vizsgálati kezelésekre randomizáltan beosztott valamennyi résztvevő, aki legalább 1 adag vizsgálati kezelést kapott, és legalább 1 kiindulás utáni viziten részt vett a 28. napig; a kiinduláskor nem kapott még COVID-19 elleni terápiás monoklonálisantitest-kezelést, és nem is volt várható, hogy kapni fog; és ≤ 5 nappal a COVID-19 tüneteinek megjelenése után már kezelésben részesült).

a. A 28. napig hospitalizált vagy elhalálozott résztvevők becsült kumulatív arányát minden kezelési csoport esetén a Kaplan–Meier-módszerrel számították ki, ahol a 28. napig nem hospitalizált és nem elhalálozott státuszú résztvevőket a vizsgálat abbahagyásakor cenzúrázták.
b. GCP minőségi problémák miatt 133 résztvevőre vonatkozó adatok utólagos eltávolítását követően frissítették az adatelemzési csoportot.

A becsült kockázatcsökkenés –6,1% volt 95%-os CI (–8,2%, –4,1%) mellett azoknál a résztvevőknél, akik a tünetek megjelenésétől számított 3 napon belül kaptak kezelést, és -4,6% 95%-os CI mellett (-7,4%, -1,8%) az mITT1 alcsoportban, akik a tünetek megjelenésétől több mint 3 nappal kaptak kezelést.

A végső mITT és mITT2 elemzési populációkban konzisztens eredményeket figyeltek meg. Az mITT elemzési populációban összesen 1318 résztvevő szerepelt. Az események aránya 5/671 (0,75%) volt a Paxlovid-csoportban és 44/647 (6,80%) volt a placebocsoportban.

5. táblázat: A COVID-19 progressziója (hospitalizáció vagy halál) a 28. napig olyan tüneteket mutató felnőtteknél, akiknél fokozott a betegség súlyossá válásának kockázata; mITT1 elemzési csoport

	Paxlovid 300 mg/100 mg	**Placebo**
Betegek száma	N = 977	N = 989
Negatív szerológia	n = 475	n = 497
Hospitalizált vagy elhunyt betegek[a] (%) A 28 nap során mért becsült arány [95%-os CI], % A placebóhoz képest mért becsült csökkenés (95%-os CI)	8 (1,7%) 1,72 (0,86, 3,40) –9,79 (–12,86, –6,72)	56 (11,3%) 11,50 (8,97, 14,68)
Pozitív szerológia	n = 490	n = 479
Hospitalizált vagy elhunyt betegek[a] (%) A 28 nap során mért becsült arány [95%-os CI], % A placebóhoz képest mért becsült csökkenés (95%-os CI)	1 (0,2%) 0,20 (0,03, 1,44) –1,5 (–2,70, –0,25)	8 (1,7%) 1,68 (0,84, 3,33)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; COVID-19 = koronavírus betegség 2019; mITT1 = módosított beválasztás szerinti populáció 1 (a vizsgálati kezelésekre randomizáltan beosztott valamennyi résztvevő, aki legalább 1 adag vizsgálati kezelést kapott; a kiinduláskor nem kapott még COVID-19 elleni terápiás monoklonálisantitest-kezelést, és nem is volt várható, hogy kapni fog; és ≤ 5 nappal a COVID-19 tüneteinek megjelenése után már kezelésben részesült).
A szeropozitivitást abban az esetben határozták meg, ha a gazdaszervezet S vagy N vírusfehérjékkel szembeni antitestjeire specifikus szerológiai immunológiai teszt eredménye pozitív volt.
A 2 kezelési csoportban az arányok közötti különbséget, és az adatok normál közelítésén alapuló 95%-os konfidenciaintervallumát mutatjuk be.
a. COVID-19-hez köthető hospitalizáció vagy bármilyen okból bekövetkező halál.

Az mITT1 hatásosságra vonatkozó eredményei konzisztensek voltak a résztvevők alcsoportjai között, ideértve az életkort (≥ 65 év), a BMI-t (BMI > 25 és BMI > 30) és a diabetest.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Paxlovid vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a COVID-19 kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A nirmatrelvir/ritonavir farmakokinetikáját egészséges, valamint enyhe–közepesen súlyos COVID-19-ben szenvedő résztvevőknél vizsgálták.

A ritonavirt farmakokinetikai hatásfokozóként alkalmazzák a nirmatrelvir mellett, ami a nirmatrelvir magasabb szisztémás koncentrációját és hosszabb felezési idejét eredményezi.

A naponta kétszer 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg, illetve 500 mg/100 mg nirmatrelvir és ritonavir ismételt adagolásakor az egyensúlyi állapotban mért szisztémás expozíció növekedése alacsonyabb, mint a dózisarányos érték. A 10 napon át tartó többszöri adagolás során a 2. napon érték el az egyensúlyi állapotot – körülbelül 2-szeres mértékű akkumulációval. Az 5. napon mért szisztémás expozíció minden dózis esetén hasonló volt a 10. napon mérthez.

Felszívódás

A 300 mg nirmatrelvir és 100 mg ritonavir egyszeri adagjának oralis beadását követően a nirmatrelvir C_{max}-értékének és az $AUC_{végtelen}$-értékének geometriai átlaga egyensúlyi állapotban 2,21 mikrogramm/ml és 23,01 mikrogramm•óra/ml volt. A C_{max} eléréséig eltelt medián idő (T_{max}) 3,00 óra volt. A terminális eliminációs felezési idő számtani átlaga 6,1 óra volt.

A 300 mg nirmatrelvir és 100 mg ritonavir egyszeri adagjának oralis beadását követően a ritonavir C_{max}-értékének és $AUC_{végtelen}$-értékének geometriai átlaga egyensúlyi állapotban 0,36 mikrogramm/ml és 3,60 mikrogramm•óra/ml volt. A C_{max} eléréséig eltelt medián idő (T_{max}) 3,98 óra volt. A terminális eliminációs felezési idő számtani átlaga 6,1 óra volt.

Az étel oralis felszívódásra gyakorolt hatása
300 mg nirmatrelvir (2 × 150 mg)/100 mg ritonavir tabletták magas zsírtartalmú étkezés során történő alkalmazását követően a nirmatrelvir-expozíció (az átlagos C_{max} körülbelül 61%-kal, az átlagos $AUC_{utolsó}$ 20%-kal) emelkedett az éhomi állapotokhoz képest.

Eloszlás

A nirmatrelvir fehérjekötődése humán plazmában körülbelül 69%-os.

A ritonavir fehérjekötődése humán plazmában körülbelül 98-99%-os.

Biotranszformáció

A nirmatrelvirt ritonavir egyidejű alkalmazása nélkül értékelő *in vitro* vizsgálatok alapján a nirmatrelvirt elsősorban a citokróm P450 (CYP) 3A4 enzim metabolizálja. A nirmatrelvir ritonavirral történő együttes alkalmazása azonban gátolja a nirmatrelvir metabolizmusát. A plazmában az egyetlen megfigyelt, gyógyszerhez köthető entitás a változatlan nirmatrelvir volt. A székletben és a vizeletben kisebb oxidatív metabolitokat figyeltek meg.

Humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a CYP3A a ritonavir metabolizmusában szerepet játszó fő izoforma, a CYP2D6 azonban szintén hozzájárul az M–2 oxidációs metabolit kialakulásához.

Elimináció

Ritonavirral való együttes alkalmazás esetén a nirmatrelvir elsődleges eliminációs útvonala az intakt gyógyszer renalis excretiója volt. A nirmatrelvir 300 mg-os adagjának körülbelül 49,6%-a volt kimutatható a vizeletben, illetve 35,3%-a a székletben. A gyógyszerből származó predomináns anyag az excretumban a nirmatrelvir volt, amelyhez végbemenő hidrolízisből származó metabolitok kis mennyisége társult. A plazmában az egyetlen számszerűen mérhető, gyógyszerből származó anyag a változatlan nirmatrelvir volt.

A radioaktívan jelölt ritonavirral végzett humán vizsgálatok kimutatták, hogy a ritonavir elsősorban a hepatobiliaris rendszeren keresztül eliminálódik; a radioaktív jelzés körülbelül 86%-a volt kimutatható a székletben; ennek egy része valószínűsíthetően fel nem szívódott ritonavir.

Különleges betegcsoportok

Életkor és nem
A nirmatrelvir/ritonavir készítmény farmakokinetikáját életkor és nem alapján nem értékelték.

Rasszok és etnikai csoportok
A japán résztvevők szisztémás expozíciója számszerűsíthetően alacsonyabb volt, de klinikailag jelentős mértékben nem különbözött a nyugati résztvevőkétől.

Károsodott veseműködésű betegek
Az egészséges, vesekárosodásban nem szenvedő kontrollszemélyekhez képest a nirmatrelvir C_{max}- és AUC-értéke enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél 30%-kal és 24%-kal, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél 38%-kal és 87%-kal, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél pedig 48%-kal és 204%-kal volt magasabb.

Károsodott májműködésű betegek
A nirmatrelvir farmakokinetikai értéke közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő résztvevőknél nem különbözött szignifikánsan a májkárosodásban nem szenvedő egészséges kontrollokhoz képest. A közepesen súlyos májkárosodást (teszt) a normál májfunkcióhoz hasonlítva (referencia) a nirmatrelvir AUC_{inf}- és C_{max}-értékek korrigált geometriai átlagának aránya (90%-os CI) 98,78% (70,65%, 138,12%), illetve 101,96%, (74,20%, 140,11%) volt.

A nirmatrelvir/ritonavir készítményt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél még nem vizsgálták.

Szoptató anyák
8 egészséges, szoptató nőnek magas zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú táplálék mellett napi kétszer adagolt 300 mg nirmatrelvir és 100 mg ritonavir 3 dózisának beadása után mind a nirmatrelvir, mind a ritonavir kiválasztódott az anyatejbe. A C_{max} becsült tej/plazma aránya 0,27 volt a nirmatrelvir, míg 0,06 volt a ritonavir esetében; az AUC becsült tej/plazma aránya pedig 0,26 volt a nirmatrelvir, míg 0,07 volt a ritonavir esetében.

A nirmatrelvir/ritonavir készítménnyel végzett interakciós vizsgálatok

Az önmagában alkalmazott nirmatrelvir humán májmikroszómákkal végzett vizsgálatai alapján a nirmatrelvir oxidatív metabolizmusának fő lebonyolítója a CYP3A4. A ritonavir a CYP3A inhibitora, ezáltal növeli a nirmatrelvir és más olyan gyógyszerek plazmakoncentrációját, amelyeket elsősorban a CYP3A metabolizál. Annak ellenére, hogy ritonavirral mint farmakokinetikai hatásfokozóval együtt alkalmazzák, erős inhibitorok és induktorok potenciálisan megváltoztathatják a nirmatrelvir farmakokinetikáját.

In vitro a nirmatrelvir nem gátolja reverzibilisen a CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 és CYP1A2 enzimeket klinikailag releváns koncentrációkban alkalmazva. *In vitro* vizsgálatok adatai alapján a nirmatrelvir indukálhatja a CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 és CYP2C9 enzimeket. Ennek klinikai relevanciája nem ismert. Az *in vitro* adatok alapján a nirmatrelvir kismértékben képes gátolni a BCRP-t, MATE1-et, MATE2K-t, OAT1-et, OAT3-at, OATP1B3-at, OCT1-et és OCT2-t. A nirmatrelvir potenciálisan gátolja a MDR1-et és az OATP1B1-et klinikailag releváns koncentrációkban alkalmazva.

A nirmatrelvir/ritonavir farmakokinetikájára kifejtett hatást itrakonazollal (CYP3A-inhibitor) és karbamazepinnel (CYP3A-induktor) értékelték. A nirmatrelvir AUC_{inf}- és C_{max} értékének módosított mértani átlagainak teszt/referencia aránya sorrendben 44,50% és 56,82% volt a 300 mg nirmatrelvir és 100 mg ritonavir és a karbamazepin több orális dózisának együttes alkalmazását követően. A nirmatrelvir AUC_{tau}- és C_{max}-értékének módosított mértani átlagainak teszt/referencia aránya sorrendben 138,82% és 118,57% volt, amikor a nirmatrelvirt/ritonavirt több dózis itrakonazollal együtt alkalmazták, az önmagában alkalmazott nirmatrelvirhez/ritonavirhoz viszonyítva.

A nirmatrelvir/ritonavir más gyógyszerekre gyakorolt hatását midazolámmal (CYP3A-szubsztrát), dabigatránnal (P-gp-szubsztrát) és rozuvasztatinnal (OATP1B1-szubsztrát) értékelték. A midazolám AUC_{inf}- és C_{max}-értékének módosított mértani átlagainak teszt/referencia aránya sorrendben 1430,02% és 368,33% volt, amikor a midazolámot több dózis nirmatrelvirrel/ritonavirral együtt alkalmazták, az önmagában alkalmazott midazolámhoz képest. A dabigatrán AUC_{inf}- és C_{max}-értékének módosított mértani átlagainak teszt/referencia aránya sorrendben 194,47% és 233,06% volt, amikor a dabigatránt több dózis nirmatrelvirrel/ritonavirral együtt alkalmazták, az önmagában alkalmazott dabigatránhoz képest. A rozuvasztatin AUC_{inf}- és C_{max}-értékének módosított mértani átlagainak teszt/referencia aránya sorrendben 131,18% és 212,44% volt, amikor a rozuvasztatint több dózis nirmatrelvirrel/ritonavirral együtt alkalmazták, az önmagában alkalmazott rozuvasztatinhoz képest.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nirmatrelvir és ritonavir kombinációjával nem végeztek nem klinikai biztonságossági vizsgálatokat.

Nirmatrelvir

Az ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási vizsgálatok során nem tártak fel a nirmatrelvir által jelentett kockázatokat. Patkányokkal végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg a fertilitásra, embryofoetalis fejlődésre vagy a pre- és posztnatális fejlődésre gyakorolt nemkívánatos hatásokat. Egy vemhes nyulakkal végzett vizsgálat során a foetalis testtömeg nemkívánatos csökkenését figyelték meg, jelentős anyai toxicitás jelei nélkül. A szisztémás expozíció (AUC_{24}) nyulaknál a foetalis

testtömegre gyakorolt nemkívánatos hatás nélkül alkalmazható maximális dózis mellett körülbelül 3-szorosa volt a Paxlovid ajánlott terápiás dózisával embereknél elért expozíciónak.

A nirmatrelvir esetén nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Ritonavir
A ritonavir állatokkal végzett, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatai a májat, a retinát, a pajzsmirigyet és a veséket azonosították fő célszervekként. A májelváltozások hepatocellularis, epeúti és fagocitaelemeket érintettek, és a májenzimszintek emelkedésével jártak. A ritonavir esetén a retinalis pigment epitheliumának hyperplasiáját és a retina degeneratióját minden, rágcsálókkal végzett vizsgálat során észlelték, a kutyák esetén azonban nem. Az ultrastrukturális bizonyítékok arra utalnak, hogy ezek a retinaelváltozások a foszfolipidózis következtében alakulhatnak ki. A klinikai vizsgálatok során azonban nem tártak fel a gyógyszer által kiváltott szemészeti elváltozásokra utaló bizonyítékokat ember esetén. A ritonavir-kezelés abbahagyása után minden pajzsmirigy-elváltozás reverzibilisnek bizonyult. A humán klinikai vizsgálatok nem mutattak klinikailag jelentős változást a pajzsmirigyfunkció-vizsgálatok során.

Patkányoknál renalis elváltozásokat, köztük tubularis degeneratiót, krónikus gyulladást és proteinuriát figyeltek meg; úgy vélik, ezek fajspecifikus spontán betegségnek tulajdoníthatók. Továbbá a klinikai vizsgálatok során nem észleltek klinikailag jelentős renalis elváltozást.

A genotoxicitási vizsgálatok nem tártak fel a ritonavir által jelentett kockázatokat. Patkányokkal és egerekkel ritonavirral végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatok ezen fajokra jellemző daganatképző potenciált mutattak ki, de nem valószínű, hogy ennek humán jelentősége lenne.
A ritonavir patkányok esetén nem volt hatással a termékenységre. A patkányoknál megfigyelt fejlődési toxicitás (embrionális letalitás, csökkent foetalis testtömeg, késleltetett csontosodás és zsigeri változások, beleértve a herék késleltetett leereszkedését) főként az anyaállatra nézve toxikus mértékű dózisok esetén fordult elő. Nyulaknál fejlődési toxicitás (embrionális letalitás, csökkent alomméret és csökkent foetalis testtömeg) az anyaállatra nézve toxikus mértékű dózisok esetén fordult elő.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nirmatrelvir filmtabletta

Tablettamag:
Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium
Kolloid szilícium-dioxid
Nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat:
Hidroxipropil-metilcellulóz (E464)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol/polietilénglikol (E1521)
Vörös vas-oxid (E172)

Ritonavir filmtabletta

Tablettamag:
Kopovidon
Szorbitán-laurát

Vízmentes, kolloid szilícium-dioxid (E551)
Kalcium-hidrogén-foszfát
Nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat:
Hipromellóz (E464)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol/polietilénglikol (E1521)
Hidroxipropil-cellulóz (E463)
Talkum (E553b)
Vízmentes, kolloid szilícium-dioxid (E551)
Poliszorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 tabletta OPA/A1/PVC buborékcsomagolási egységekben.

5 db, egy-egy napra elegendő adagot (összesen 30 tablettát) tartalmazó buborékcsomagolási egység dobozban.

Minden buborékcsomagolási egység 4 db nirmatrelvir-tablettát és 2 db ritonavir-tablettát tartalmaz reggeli és esti adagként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüsszel
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1625/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. január 28.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. november 28.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2024. október 03.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.