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

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paxlovid 150 mg + 100 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede pinkfarbene Filmtablette enthält 150 mg Nirmatrelvir. Jede weiße Filmtablette enthält 100 mg Ritonavir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

## **Nirmatrelvir**

Filmtablette (Tablette).

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

## Ritonavir

Filmtablette (Tablette).

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

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

## Dosierung

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

Wenn der Patient eine Dosis ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 8 Stunden zurückliegt, sollte die Einnahme so bald wie möglich nachgeholt und anschließend das übliche Einnahmeschema wieder aufgenommen werden. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt mehr als 8 Stunden zurückliegt, sollte die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen und stattdessen die nächste Dosis zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um die ausgelassene Dosis zu ersetzen.

## Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR] ≥ 60 bis < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min) oder mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min, einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [End Stage Renal Disease, ESRD] unter Hämodialyse), sollte die Dosis gemäß Tabelle 1 reduziert werden, um eine Überexposition zu vermeiden. Die Behandlung sollte über 5 Tage jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit angewendet werden. An Tagen, an denen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung einer Hämodialyse unterzogen werden, sollte die Dosis nach der Hämodialyse eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1: Empfohlene Dosis und Dosierungsschema bei Patienten mit

Nierenfunktionsstörung

tier em unktionsstor ung		
Nierenfunktion	Behandlungs- tage	Dosis und Dosishäufigkeit
MäßigeNierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min)	Tag 1 bis 5	150 mg Nirmatrelvir (eine 150-mg-Tablette) mit 100 mg Ritonavir (eine 100-mg-Tablette) <b>alle</b> 12 Stunden
Schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min), einschließlich hämodialysepflichtiger	Tag 1	300 mg Nirmatrelvir (zwei 150-mg-Tabletten) mit 100 mg Ritonavir (eine 100-mg-Tablette) <b>einmal</b>
Patienten	Tag 2 bis 5	150 mg Nirmatrelvir (eine 150-mg-Tablette) mit 100 mg Ritonavir (eine 100-mg-Tablette) <b>einmal</b> <b>täglich</b>

Abkürzung: eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate).

## Besondere Aufmerksamkeit für Patienten mit MÄSSIGER Nierenfunktionsstörung

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

## Besondere Aufmerksamkeit für Patienten mit SCHWERER Nierenfunktionsstörung

<u>Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung</u> ist eine Tagesblisterpackung verfügbar, die zwei Tabletten Nirmatrelvir und eine Tablette Ritonavir für die Anwendung an Tag 1 und jeweils eine Tablette Nirmatrelvir und eine Tablette Ritonavir für die Anwendung einmal täglich an den Tagen 2 bis 5 enthält.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Begleittherapie mit einem Ritonavir- oder Cobicistat-haltigen Regime

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

## Kinder und Jugendliche

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

## Art der Anwendung

#### Zum Einnehmen.

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

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

## 4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

- α<sub>1</sub>-Adrenorezeptor-Antagonist: Alfuzosin
- Antianginöse Arzneimittel: Ranolazin
- Antiarrhythmika: Dronedaron, Propafenon, Chinidin
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen: Neratinib, Venetoclax
- Arzneimittel gegen Gicht: Colchicin
- Antihistaminika: Terfenadin
- Antipsychotika/ Neuroleptika: Lurasidon, Pimozid, Quetiapin
- Arzneimittel zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie: Silodosin
- Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Eplerenon, Ivabradin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin
- GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel: Cisaprid
- Immunsuppressiva: Voclosporin
- Lipidsenker:
  - o HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren: Lovastatin, Simvastatin
  - o Inhibitoren des Mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTTP): Lomitapid
- Arzneimittel gegen Migräne: Eletriptan
- Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten: Finerenon
- Neuropsychiatrische Arzneimittel: Cariprazin
- Opioid-Antagonisten: Naloxegol
- PDE-5-Inhibitoren: Avanafil, Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil
- Sedativa/ Hypnotika: Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetes Midazolam und Triazolam
- Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten: Tolvaptan

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

- Antibiotika: Rifampicin, Rifapentin
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen: Apalutamid, Enzalutamid
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon
- Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Potentiatoren: Lumacaftor/Ivacaftor
- Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

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

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

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

## Wirkungen von Paxlovid auf andere Arzneimittel

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

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

### Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Paxlovid

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

Mögliche Folgen solcher Wechselwirkungen sind:

- klinisch signifikante Nebenwirkungen mit schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder tödlichen Ereignissen durch die höhere Exposition gleichzeitig angewendeter Arzneimittel,
- klinisch signifikante Nebenwirkungen aufgrund einer höheren Paxlovid-Exposition,

 Verlust der therapeutischen Wirkung von Paxlovid und mögliche Entwicklung einer viralen Resistenz.

In Tabelle 2 sind Arzneimittel aufgeführt, die für die gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert sind sowie potenziell signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5). Vor und während der Paxlovid-Behandlung sollten mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel sollte während der Paxlovid-Behandlung regelmäßig geprüft und Patienten sollten auf mögliche Nebenwirkungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln überwacht werden.

# Überempfindlichkeitsreaktionen

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

## Schwere Leberfunktionsstörung

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

## Hepatotoxizität

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

## Erhöhung des Blutdrucks

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

# Risiko der Entwicklung einer HIV-1-Resistenz

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

### Sonstige Bestandteile

#### Lactose

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

#### Natrium

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

### Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Paxlovid

Nirmatrelvir und Ritonavir sind CYP3A-Substrate.

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

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

## Wirkungen von Paxlovid auf andere Arzneimittel

#### Arzneimittel, die CYP3A4-Substrate sind

Paxlovid (Nirmatrelvir/ Ritonavir) ist ein starker CYP3A-Inhibitor und erhöht die Plasmakonzentrationen primär über CYP3A metabolisierter Arzneimittel. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/ Ritonavir mit Arzneimitteln mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/ oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergehen, kontraindiziert (siehe Tabelle 2). Die gleichzeitige Anwendung von anderen CYP3A4-Substraten, die zu potenziell signifikanten Wechselwirkungen führen können (siehe Tabelle 2), sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt.

### Arzneimittel, die CYP2D6-Substrate sind

Gemäß *In-vitro*-Studien hat Ritonavir eine hohe Affinität zu verschiedenen Cytochrom-P450 (CYP)-Isoformen und kann die Oxidation in der folgenden Reihenfolge inhibieren: CYP3A4 > CYP2D6. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid mit Arzneimitteln, die CYP2D6-Substrate sind, kann die CYP2D6-Substratkonzentration erhöhen.

### Arzneimittel, die P-Glykoprotein-Substrate sind

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

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

Gemäß *In-vitro-*Studien besteht das Potenzial, dass Nirmatrelvir MDR1 und OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen hemmt.

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

Die in Tabelle 2 aufgeführten Arzneimittel stellen eine Orientierungshilfe dar. Es handelt sich nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die kontraindiziert oder bei denen Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/ Ritonavir möglich sind.

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen		
	Arzneimittel innerhalb der	
	Klasse	
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -	
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise
$\alpha_1$ -Adrenorezeptor-	†Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von
Antagonist		Alfuzosin können zu schwerer Hypotonie
		führen. Daher ist Alfuzosin kontraindiziert
		(siehe Abschnitt 4.3).
	↑Tamsulosin	Tamsulosin wird weitgehend metabolisiert,
		hauptsächlich durch CYP3A4 und
		CYP2D6, die beide von Ritonavir
		gehemmt werden. Die gleichzeitige
		Anwendung mit Paxlovid ist zu vermeiden.
Amphetamin-	↑Amphetamin	Ritonavir, bei Anwendung in hoher
Derivate		Dosierung im Einklang mit seinem
		vorhergehenden Anwendungsgebiet als
		antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert
		wahrscheinlich CYP2D6, und
		infolgedessen ist zu erwarten, dass sich die
		Konzentrationen von Amphetamin und
		seinen Derivaten erhöhen. Bei
		gleichzeitiger Anwendung dieser
		Arzneimittel mit Paxlovid wird eine
		sorgfältige Überwachung auf
		Nebenwirkungen empfohlen.
Analgetika	↑Buprenorphin (57 %, 77 %)	Der Anstieg der Plasmakonzentrationen
		von Buprenorphin und seinen aktiven
		Metaboliten führte bei Opioid-toleranten
		Patienten nicht zu klinisch signifikanten
		pharmakodynamischen Veränderungen.
		Deshalb ist eine Dosisanpassung von
		Buprenorphin bei gleichzeitiger
		Anwendung möglicherweise nicht
		notwendig.
	†Fentanyl,	Ritonavir inhibiert CYP3A4 und
	†Oxycodon	infolgedessen ist zu erwarten, dass sich die
		Plasmakonzentrationen dieser narkotischen
		Analgetika erhöhen. Wenn eine
		gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid
		notwendig ist, ist eine Dosisreduktion der
		narkotischen Analgetika in Betracht zu
		ziehen, und die therapeutischen Wirkungen
		und Nebenwirkungen (einschließlich
		Atemdepression) sind engmaschig zu
		überwachen. Für weitere Informationen
_		siehe die jeweiligen Fachinformationen.

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen		
	Arzneimittel innerhalb der	
	Klasse	
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -	
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise
Alzheimitteikiasse		
	↓Methadon (36 %, 38 %)	Bei gleichzeitiger Anwendung von
		Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der
		Pharmakokinetik, kann aufgrund der
		Induktion der Glucuronidierung eine
		Dosiserhöhung von Methadon notwendig
		werden. Patienten unter
		Methadonsubstitution sind engmaschig auf
		Anzeichen von Entzugserscheinungen zu
		überwachen. In Abhängigkeit vom
		klinischen Ansprechen des Patienten auf
		die Methadon-Therapie muss eine
		Dosisanpassung in Betracht gezogen
		werden.
	↓Morphin	Aufgrund der Induktion der
	w.v.orp.iiii	Glucuronidierung kann bei gleichzeitiger
		Anwendung von Ritonavir, dosiert zur
		Verbesserung der Pharmakokinetik, der
		Morphinspiegel erniedrigt werden.
	↑Pethidin	Die gleichzeitige Anwendung könnte zu
		verstärkten oder verlängerten
		Opioideffekten führen. Ist die gleichzeitige
		Anwendung erforderlich, muss eine
		Dosisreduktion von Pethidin in Betracht
		gezogen werden. Patienten sind auf
		Atemdepression und Sedierung zu
		überwachen.
	↓Piroxicam	Verringerte Piroxicam-Exposition
	<b>V</b> 1 11 0111 01111	aufgrund der CYP2C9-Induktion durch
		Paxlovid.
A	AD 1 '	
Antianginöse	↑Ranolazin	Es ist zu erwarten, dass sich die
Arzneimittel		Serumkonzentration von Ranolazin
		aufgrund der CYP3A-Inhibition durch
		Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige
		Anwendung mit Ranolazin ist deshalb
		kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antiarrhythmika	↑Amiodaron,	Da ein Risiko für eine erhebliche
1 inciarrity cilitina	†Flecainid	Erhöhung der Exposition gegenüber
	Tecamid	Amiodaron oder Flecainid und somit auch
		für damit verbundene unerwünschte
		Ereignisse besteht, sollte eine gleichzeitige
		Anwendung nicht erfolgen, es sei denn,
		eine multidisziplinäre Konsultation kann
		eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.
	↑Digoxin	Diese Wechselwirkung könnte auf eine
	15	Veränderung des P-gp-vermittelten
		Digoxin-Effluxes durch Ritonavir, dosiert
		zur Verbesserung der Pharmakokinetik,
		beruhen. Es ist zu erwarten, dass sich die
		Konzentration von Digoxin erhöht. Wenn
		möglich, sollten die Digoxin-Spiegel und

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen		
	Arzneimittel innerhalb der	
	Klasse	
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -	
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise
1 II Ziiciiiitteikiusse	v crunder ung)	die Sicherheit und Wirksamkeit der
		Digoxin-Anwendung überwacht werden.
	↑Disopyramid	Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen
		von Disopyramid erhöhen. Dies könnte zu
		einem erhöhten Risiko für unerwünschte
		Ereignisse, wie z. B.
		Herzrhythmusstörungen, führen. Vorsicht
		ist geboten und eine Überwachung der
		therapeutischen Konzentration von
		Disopyramid wird empfohlen, sofern
	AD 1	verfügbar.
	↑Dronedaron,	Die gleichzeitige Anwendung von
	↑Propafenon,	Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen
	↑Chinidin	von Dronedaron, Propafenon und Chinidin
		erhöhen und ist deshalb kontraindiziert
		(siehe Abschnitt 4.3).
Antiasthmatika	↓Theophyllin (43 %, 32 %)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit
		Ritonavir kann durch eine CYP1A2-
		Induktion eine erhöhte Dosis von
		Theophyllin erforderlich sein.
A ranaimittal gagan	↑Abemaciclib	Die Serumkonzentration ist
Arzneimittel gegen	Abelilacicilo	
Krebserkrankungen		möglicherweise aufgrund der CYP3A4-
		Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die
		gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib
		und Paxlovid sollte vermieden werden.
		Wenn eine gleichzeitige Anwendung als
		unvermeidbar angesehen wird, müssen die
		Empfehlungen zur Dosisanpassung in der
		Fachinformation zu Abemaciclib
		berücksichtigt werden. Patienten sind auf
		Abemaciclib-assoziierte Nebenwirkungen
		hin zu überwachen.
	↑Afatinib	Die Serumkonzentration erhöht sich
		möglicherweise aufgrund der akuten
		Inhibition des Brustkrebs-
		Resistenzproteins (BCRP) und des P-gp durch Ritonavir. Das Ausmaß der
		Erhöhung von AUC und C <sub>max</sub> ist abhängig
		vom Zeitpunkt der Anwendung von
		Ritonavir. Vorsicht ist bei der Anwendung
		von Afatinib mit Paxlovid geboten (siehe
		Fachinformation zu Afatinib). Patienten
		sind auf Afatinib-assoziierte
		Nebenwirkungen hin zu überwachen.
L	I .	

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen		
	Arzneimittel innerhalb der	
	Klasse	
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -	
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Apalutamid	Apalutamid ist ein mäßiger bis starker
		CYP3A4-Induktor. Dies kann zu einer
		verringerten Nirmatrelvir/ Ritonavir-
		Exposition und einem möglichen Verlust
		des virologischen Ansprechens führen.
		Darüber hinaus kann die
		Serumkonzentration von Apalutamid
		ansteigen, wenn Apalutamid gleichzeitig
		mit Ritonavir angewendet wird, was zu
		schwerwiegenden unerwünschten
		Ereignissen einschließlich Krampfanfällen
		führen kann. Die gleichzeitige Anwendung
		von Paxlovid und Apalutamid ist
		kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑Ceritinib	Die Serumkonzentration von Ceritinib
		erhöht sich möglicherweise aufgrund der
		CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch
		Ritonavir. Vorsicht ist geboten bei der
		Anwendung von Ceritinib mit Paxlovid.
		Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe
		Fachinformation zu Ceritinib. Patienten
		sind auf Ceritinib-assoziierte
		Nebenwirkungen hin zu überwachen.
	†Dasatinib,	Die Serumkonzentration kann bei
	↑Nilotinib,	gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir
	↑Vinblastin,	ansteigen und die Wahrscheinlichkeit des
	↑Vincristin	Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen.
	↑Encorafenib,	Wenn Encorafenib oder Ivosidenib
	↑Ivosidenib	gleichzeitig mit Ritonavir angewendet
		wird, sind die Serumkonzentrationen von
		Encorafenib oder Ivosidenib
		möglicherweise erhöht, wodurch das
		Toxizitätsrisiko, einschließlich des Risikos
		schwerwiegender Nebenwirkungen, wie
		der Verlängerung des QT-Intervalls, erhöht
		sein kann. Die gleichzeitige Anwendung
		von Encorafenib oder Ivosidenib ist zu
		vermeiden. Überwiegt der Nutzen das
		Risiko und Ritonavir muss angewendet
		werden, müssen die Patienten sorgfältig
		überwacht werden.

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen		
	Arzneimittel innerhalb der	
	Klasse	
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -	
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise
	Enzalutamid	Enzalutamid ist ein starker CYP3A4-
		Induktor. Dies kann zu einer verminderten
		Paxlovid-Exposition, einem potenziellen
		Verlust des virologischen Ansprechens und
		einer möglichen Resistenz führen. Die
		gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid
		mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe
		Abschnitt 4.3).
	ATD 4: 11	B: 1:1 :: 4 1
	†Fostamatinib	Die gleichzeitige Anwendung von
		Fostamatinib mit Ritonavir kann die
		Exposition des Fostamatinib-Metaboliten
		R406 erhöhen, was zu dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität,
		Neutropenie, Hypertonie oder Diarrhö
		führen kann. Bei Auftreten solcher
		Nebenwirkungen sind die Empfehlungen
		zur Dosisreduktion in der Fachinformation
		zu Fostamatinib zu beachten.
	↑Ibrutinib	Aufgrund der CYP3A4- Inhibition durch
		Ritonavir kann es zu einem Anstieg der
		Serumkonzentration von Ibrutinib und
		infolgedessen zu einem erhöhten Risiko
		von Toxizitäten, einschließlich des Risikos
		eines Tumorlysesyndroms, kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib
		und Ritonavir ist zu vermeiden. Wenn der
		Nutzen das Risiko überwiegt und Ritonavir angewendet werden muss, ist die Ibrutinib-
		Dosis auf 140 mg zu senken und der
		Patient engmaschig auf Toxizitäten zu
		überwachen.
	†Neratinib	Die Serumkonzentration ist
	<u> </u>	möglicherweise aufgrund der CYP3A-
		Inhibition durch Ritonavir erhöht.
		Die gleichzeitige Anwendung von
		Paxlovid und Neratinib ist kontraindiziert,
		da das Risiko für schwerwiegende
		und/ oder lebensbedrohliche Reaktionen
		einschließlich Hepatotoxizität erhöht ist
		(siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko für ein Tumorlysesyndrom bei der Therapieeinleitung und während der Dosiseskalation kommen. Daher ist Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosiseskalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax- Dosis auf 100 mg oder weniger (oder um
Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko für ein Tumorlysesyndrom bei der Therapieeinleitung und während der Dosiseskalation kommen. Daher ist Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosiseskalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-
Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko für ein Tumorlysesyndrom bei der Therapieeinleitung und während der Dosiseskalation kommen. Daher ist Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosiseskalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-
Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko für ein Tumorlysesyndrom bei der Therapieeinleitung und während der Dosiseskalation kommen. Daher ist Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosiseskalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-
Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko für ein Tumorlysesyndrom bei der Therapieeinleitung und während der Dosiseskalation kommen. Daher ist Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosiseskalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-
Serumkonzentration und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko für ein Tumorlysesyndrom bei der Therapieeinleitung und während der Dosiseskalation kommen. Daher ist Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosiseskalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-
einem erhöhten Risiko für ein Tumorlysesyndrom bei der Therapieeinleitung und während der Dosiseskalation kommen. Daher ist Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosiseskalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-
Tumorlysesyndrom bei der Therapieeinleitung und während der Dosiseskalation kommen. Daher ist Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosiseskalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-
Therapieeinleitung und während der Dosiseskalation kommen. Daher ist Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosiseskalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-
Dosiseskalation kommen. Daher ist Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosiseskalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-
Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosiseskalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-
Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosiseskalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-
Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosiseskalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-
Dosiseskalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-
auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-
eingestellt sind, sollte die Venetoclax-
-
Dosis auf 100 mg oder weniger (oder um
mindestens 75 %, falls bereits aus anderen
Gründen angepasst) verringert werden,
wenn gleichzeitig starke CYP3A-
Inhibitoren angewendet werden.
Die Kombination von P-gp und starken
CYP3A4-Inhibitoren erhöht die
Blutspiegel von Apixaban und das Risiko
für Blutungen. Die
Dosierungsempfehlungen für die
gleichzeitige Anwendung von Apixaban
mit Paxlovid hängen von der Apixaban-
Dosis ab. Apixaban-Dosen von 5 mg oder
10 mg zweimal täglich sollten um 50 %
verringert werden. Bei Patienten, die
bereits zweimal täglich 2,5 mg Apixaban
erhalten, sollte die gleichzeitige
Anwendung mit Paxlovid vermieden
werden.
133 %)* Bei gleichzeitiger Anwendung von
Paxlovid wird eine Erhöhung der
Dabigatran-Konzentrationen erwartet, die
zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen.
Daher ist die Dabigatran-Dosis zu
reduzieren oder die gleichzeitige
Anwendung zu vermeiden.
0/ 52 9/) Die Inhibition von CVD2 A und D au füllet
%, 53 %) Die Inhibition von CYP3A und P-gp führt
zu erhöhten Plasmaspiegeln und
pharmakodynamischen Effekten von
Rivaroxaban, die zu einem erhöhten
Blutungsrisiko führen können. Aus diesem
Grund wird die Anwendung von Paxlovid
bei Patienten, die Rivaroxaban erhalten,
nicht empfohlen.

Arzneimittel innerhalb der  Klasse (AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -  Veränderung)  Warfarin,  ↑↓S-Warfarin (9 %, 9 %),  ↓↔R-Warfarin (33 %)  Klinische Hinweis  Bei gleichzeitiger Anwendung Ritonavir führt die Induktion v  und CYP2C9 zu einer Erniedr  Warfarin-Spiegels, während n  geringfügige Auswirkungen au	g mit
	g mit
ArzneimittelklasseVeränderung)Klinische HinweisWarfarin, ↑↓S-Warfarin (9 %, 9 %), ↓↔R-Warfarin (33 %)Bei gleichzeitiger Anwendung Ritonavir führt die Induktion v und CYP2C9 zu einer Erniedr Warfarin-Spiegels, während n	g mit
Warfarin,  ↑↓S-Warfarin (9 %, 9 %),  ↓↔R-Warfarin (33 %)  Bei gleichzeitiger Anwendung Ritonavir führt die Induktion v und CYP2C9 zu einer Erniedr Warfarin-Spiegels, während n	g mit
↑↓S-Warfarin (9 %, 9 %), ↓ ↔ R-Warfarin (33 %)  Ritonavir führt die Induktion v und CYP2C9 zu einer Erniedr Warfarin-Spiegels, während n	•
↓ →R-Warfarin (33 %) und CYP2C9 zu einer Erniedr Warfarin-Spiegels, während n	Ont YPIA/
Warfarin-Spiegels, während n	
geringfugige Auswirkungen a	
Pharmakokinetik von S-Warfa	
beobachtet wurden. Erniedrigt	
Warfarin-Spiegel können zu e	
verminderten Antikoagulation	
Deshalb wird die Überwachun	-
Antikoagulationsparameter be	
gleichzeitiger Anwendung von	n Warfarin
mit Ritonavir empfohlen.	
Antikonvulsiva Carbamazepin*, Carbamazepin erniedrigt die A	
Phenobarbital, C <sub>max</sub> von Nirmatrelvir um 55 %	
Phenytoin, Phenobarbital, Phenytoin und	
Primidon sind starke CYP3A4-Induktor	
kann zu einer verringerten Nir	matrelvir-
und Ritonavir-Exposition und	einem
möglichen Verlust des virolog	gischen
Ansprechens führen. Die gleic	chzeitige
Anwendung von Carbamazepi	in,
Phenobarbital, Phenytoin und	Primidon mit
Paxlovid ist kontraindiziert (si	
Abschnitt 4.3).	
↑Clonazepam Bei gleichzeitiger Anwendung	g mit
Paxlovid kann eine Dosisredu	
Clonazepam erforderlich sein,	und eine
klinische Überwachung wird	
↓Divalproex, Ritonavir, dosiert zur Verbess	
Lamotrigin Pharmakokinetik, induziert die	_
durch CYP2C9 und die Glucu	
Als Folge wird eine Erniedrig	•
Plasmakonzentrationen dieser	
Antikonvulsiva erwartet. Eine	
Überwachung der Serumkonz	
oder der therapeutischen Wirk	
gleichzeitiger Anwendung die Arzneimittel mit Ritonavir wir	
	ra
empfohlen.	*** 1.
Antikortikosteroide	
Metabolismus von Ketoconaze	-
eines erhöhten Auftretens von	
gastrointestinalen und hepatisc	chen
Nebenwirkungen muss eine	
Dosisreduktion von Ketocona	
gleichzeitiger Anwendung von	n Ritonavir in
Betracht gezogen werden.	
Antidepressiva	
Fluoxetin, Dosierung im Einklang mit se	inem

	Arzneimittel innerhalb der	eln und sonstige Wechselwirkungen
	Klasse	
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -	
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise
Arzheimitteikiasse	-	
	Imipramin,	vorhergehenden Anwendungsgebiet als
	Nortriptylin,	antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert
	Paroxetin,	wahrscheinlich CYP2D6, und
	Sertralin	infolgedessen wird eine Erhöhung der
		Konzentrationen von Imipramin,
		Amitriptylin, Nortriptylin, Fluoxetin,
		Paroxetin oder Sertralin erwartet. Eine
		sorgfältige Überwachung der
		therapeutischen Wirksamkeit und der
		Nebenwirkungen bei gleichzeitiger
		Anwendung dieser Arzneimittel mit
		Ritonavir, dosiert als antiretrovirales
		Arzneimittel, wird empfohlen.
Arzneimittel gegen	↑Colchicin	Bei gleichzeitiger Anwendung von
Gicht		Ritonavir wird ein Anstieg der Colchicin-
		Konzentration erwartet. Lebensbedrohliche
		und tödliche Wechselwirkungen wurden
		von Patienten berichtet, die mit Colchicin
		und Ritonavir (CYP3A4- und P-gp-
		Inhibition) behandelt wurden.
		Die gleichzeitige Anwendung von
		Colchicin mit Paxlovid ist kontraindiziert
		(siehe Abschnitt 4.3).
Antivirale	↑Glecaprevir/ Pibrentasvir	Die Serumkonzentrationen sind
Arzneimittel zur	Crecupie viii   Frenchius vii	möglicherweise aufgrund der P-gp-,
Behandlung von		BCRP- und OATP1B-Inhibition durch
Hepatitis-C-		Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige
Infektionen		
IIIIektiolieli		Anwendung von Glecaprevir/ Pibrentasvir
		und Paxlovid wird wegen des erhöhten
		Risikos eines Anstiegs der Alanin-
		Aminotransferase (ALT) durch eine
		erhöhte Glecaprevir-Exposition nicht
		empfohlen.
	↑Sofosbuvir/Velpatasvir/	Die Serumkonzentrationen sind
	Voxilaprevir	möglicherweise aufgrund der OATP1B-
		Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die
		gleichzeitige Anwendung von
		Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und
		Paxlovid wird nicht empfohlen. Für
		weitere Informationen siehe
		Fachinformation von
		Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir.
Antihistaminika	↑Fexofenadin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der
1 MilliotallilliKa	CAUICHAUIH	Pharmakokinetik, kann den P-gp-
		vermittelten Fexofenadin-Efflux verändern
		und die Fexofenadin-Konzentration
		steigern.

	Arzneimittel innerhalb der	
	Klasse	
A • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -	171 1 11
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Loratadin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, inhibiert CYP3A, und
		infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Loratadin
		erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung
		von Loratadin mit Ritonavir wird eine
		sorgfältige Überwachung der
		therapeutischen Wirkungen und der
		Nebenwirkungen empfohlen.
	†Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von
		Terfenadin. Dadurch erhöht sich das
		Risiko schwerer Herzrhythmusstörungen
		durch diesen Wirkstoff. Die gleichzeitige
		Anwendung mit Paxlovid ist daher
		kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HIV-Arzneimittel	†Bictegravir/	Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen
TH V -AIZHCHIIIttel	→Emtricitabin/	von Bictegravir durch CYP3A-Inhibition
	↑Tenofovir	signifikant erhöhen. Es wird erwartet, dass
	TCHOIOVII	Ritonavir die Resorption von
		Tenofoviralafenamid durch Inhibition von
		P-gp erhöht, wodurch sich die systemische
		Konzentration von Tenofovir erhöht.
	↑Efavirenz (21 %)	Eine höhere Nebenwirkungsrate (z. B.
	Elavirenz (21 70)	Schwindelgefühl, Übelkeit, Parästhesien)
		und abnormale Laborwerte (erhöhte
		Leberenzyme) wurden bei gleichzeitiger
		Anwendung von Efavirenz mit Ritonavir
		beobachtet. Für weitere Informationen
		sollte die Efavirenz Fachinformation zu
		Rate gezogen werden.
	↑Maraviroc (161 %, 28 %)	Ritonavir erhöht die Serumkonzentration
		von Maraviroc infolge der CYP3A-
		Inhibition. Maraviroc kann zusammen mit
		Ritonavir angewendet werden, um die
		Maraviroc-Exposition zu erhöhen. Für
		weitere Informationen sollte die Maraviroc
		Fachinformation zu Rate gezogen werden.
	↓Raltegravir (16 %, 1 %)	Die gleichzeitige Anwendung von
		Ritonavir und Raltegravir resultiert in einer
		geringfügigen Abnahme der Raltegravir-
		Plasmakonzentrationen.
	↓Zidovudin (25 %, nicht	Ritonavir induziert möglicherweise die
	ermittelt)	Glucuronidierung von Zidovudin. Dies
		äußert sich in einer leichten Erniedrigung
		der Zidovudin-Plasmakonzentrationen.
		Eine Dosisanpassung sollte nicht
		notwendig sein.

Tabelle 2: Wechselw	Arzneimittel innerhalb der	eln und sonstige Wechselwirkungen
	Klasse	
A::44 .	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -	Vinicaka Himmaica
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise
Antiinfektiva	↓Atovaquon	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der
		Pharmakokinetik, induziert die
		Glucuronidierung. Als Folge wird eine
		Erniedrigung der Plasmakonzentration von
		Atovaquon erwartet. Eine sorgfältige
		Überwachung der Serumkonzentration
		oder der therapeutischen Wirksamkeit bei
		gleichzeitiger Anwendung von Atovaquon
		mit Ritonavir wird empfohlen.
	↑Bedaquilin	Woohselwirkungsstudien in denen nur
	Dedaquiiii	Wechselwirkungsstudien, in denen nur Ritonavir angewendet wurde, sind nicht
		verfügbar. Aufgrund des Risikos von
		unerwünschten Ereignissen, die mit
		Bedaquilin in Zusammenhang stehen,
		sollte die gleichzeitige Anwendung
		vermieden werden. Falls der Nutzen das
		Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige
		Anwendung von Bedaquilin mit Ritonavir
		mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere
		Überwachung des Elektrokardiogramms
		und der Transaminasen wird empfohlen
		(siehe Fachinformation zu Bedaquilin).
	↑Clarithromycin (77 %, 31 %),	Aufgrund der großen therapeutischen
	↓14-OH-Clarithromycin-	Breite von Clarithromycin sollte bei
	Metabolit (100 %, 99 %)	Patienten mit normaler Nierenfunktion
		keine Dosisreduktion erforderlich sein.
		Clarithromycin-Dosierungen, die mehr als
		1 g pro Tag betragen, dürfen nicht
		zusammen mit Ritonavir, dosiert zur
		Verbesserung der Pharmakokinetik,
		verabreicht werden. Bei Patienten mit
		Nierenfunktionsbeeinträchtigung sollte
		eine Reduktion der Clarithromycin-Dosis
		in Betracht gezogen werden: Reduktion der
		Clarithromycin-Dosis um 50 % bei
		Patienten mit einer Kreatininclearance von
		30 bis 60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2 zu
		Patienten mit schwerer
		Nierenfunktionsstörung).

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen		
	Arzneimittel innerhalb der	
	Klasse	
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -	
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise
	Delamanid	Wechselwirkungsstudien, in denen nur
	Detamana	Ritonavir angewendet wurde, sind nicht
		verfügbar. In einer Wechselwirkungsstudie
		bei gesunden Probanden mit 100 mg
		Delamanid zweimal täglich und
		400/100 mg Lopinavir/ Ritonavir zweimal
		täglich für 14 Tage erhöhte sich die
		Exposition gegenüber dem Delamanid-
		Metaboliten DM-6705 um 30 %. Aufgrund
		des Risikos einer QTc-Verlängerung
		assoziiert mit DM-6705 und falls die
		gleichzeitige Einnahme von Delamanid
		zusammen mit Ritonavir als notwendig
		erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-
		Überwachung während der gesamten
		Paxlovid-Behandlung empfohlen (siehe
		Abschnitt 4.4 und Fachinformation zu
		Delamanid).
	↑Erythromycin	Itraconazol erhöht die AUC bzw. C <sub>max</sub> von
	↑Itraconazol*	Nirmatrelvir um 39 % bzw. 19 %.
	Traconazor	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der
		Pharmakokinetik, hemmt CYP3A4, und
		infolgedessen wird eine Erhöhung der
		Plasmakonzentrationen von Itraconazol
		und Erythromycin erwartet. Bei
		gleichzeitiger Anwendung von
		Erythromycin oder Itraconazol mit
		Ritonavir wird eine sorgfältige
		Überwachung der therapeutischen
		Wirkungen und der Nebenwirkungen
		empfohlen.
	↑Fusidinsäure (systemischer	In Anbetracht des Risikos für eine
	Weg)	erhebliche Erhöhung der Exposition
		gegenüber Fusidinsäure (systemischer
		Weg) und damit verbundener
		unerwünschter Ereignisse sollte eine
		gleichzeitige Anwendung nicht erfolgen, es
		sei denn, eine multidisziplinäre
		Konsultation kann eingeholt werden, um
		sie sicher zu steuern.
	↑Rifabutin (4-fach, 2,5-fach),	Aufgrund der Hemmung von CYP3A4
	↑25- <i>O</i> -desacetyl Rifabutin-	durch Ritonavir ist eine Erhöhung der
	Metabolit (38-fach, 16-fach)	Rifabutin-Exposition zu erwarten. Die
	[ 10-1acii)	_
		Konsultation einer multidisziplinären
		Gruppe wird empfohlen, um die
		gleichzeitige Anwendung und die
		Notwendigkeit einer Verringerung der
		Rifabutin-Dosis sicher zu steuern.

	Arzneimittel innerhalb der	teln und sonstige Wechselwirkungen
	Klasse	
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -	
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise
	Rifampicin, Rifapentin	Rifampicin und Rifapentin sind starke CYP3A4-Induktoren. Dies kann zu einer verringerten Nirmatrelvir-/ Ritonavir-Exposition, einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenz führen. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin oder Rifapentin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	Sulfamethoxazol/ Trimethoprim	Eine Dosisanpassung von Sulfamethoxazol/ Trimethoprim während der gleichzeitigen Ritonavir-Behandlung sollte nicht notwendig sein.
	↓Voriconazol (39 %, 24 %)	Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, sollte vermieden werden, es sei denn, die Nutzen-Risiko-Abwägung rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
Antiparasitika	↓Albendazol	Infolge der Induktion durch Ritonavir kann eine signifikante Abnahme der Plasmakonzentrationen von Albendazol und seines aktiven Metaboliten auftreten, mit dem Risiko einer verminderten Wirksamkeit von Albendazol. Eine klinische Überwachung des therapeutischen Ansprechens und eine mögliche Anpassung der Albendazol-Dosierung während der Behandlung mit Paxlovid und nach dem Absetzen wird empfohlen.
Antipsychotika	↑Clozapin,	In Anbetracht des Risikos für eine Erhöhung der Exposition gegenüber Clozapin und damit verbundener unerwünschter Ereignisse sollte eine gleichzeitige Anwendung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre Konsultation kann eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.
	†Haloperidol, †Risperidon, †Thioridazin	Ritonavir hemmt wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentration von Haloperidol, Risperidon und Thioridazin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir, dosiert als

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			
	Arzneimittel innerhalb der		
	Klasse		
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -		
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise	
	( a unuo ung)	antiretrovirales Arzneimittel, wird	
		empfohlen.	
		empionien.	
	<b>↑I</b>	Es ist as amountain dans sich die	
	†Lurasidon	Es ist zu erwarten, dass sich die	
		Plasmakonzentration von Luradison	
		aufgrund der CYP3A- Inhibition durch	
		Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige	
		Anwendung mit Luradison ist deshalb	
		kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
	↑Dimogid	Die eleichmeitige Aussen June	
	†Pimozid	Die gleichzeitige Anwendung von	
		Ritonavir kann die Plasmakonzentration	
		von Pimozid erhöhen und ist deshalb	
		kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
	↑Quetiapin	Es ist zu erwarten, dass sich die	
		Plasmakonzentration von Quetiapin	
		aufgrund der CYP3A-Inhibition durch	
		Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige	
		Anwendung von Paxlovid und Quetiapin	
		ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-	
		bedingte Toxizität erhöhen kann (siehe	
	1011	Abschnitt 4.3).	
Arzneimittel zur	↑Silodosin	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund	
Behandlung der		des Potenzials für orthostatische Hypotonie	
benignen		kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
Prostatahyperplasie			
β <sub>2</sub> -Agonist (lang	↑Salmeterol	Ritonavir inhibiert CYP3A4, und	
wirksam)		infolgedessen wird eine deutliche	
,		Erhöhung der Plasmakonzentration von	
		Salmeterol erwartet, was zu einem	
		erhöhten Risiko für kardiovaskuläre	
		unerwünschte Ereignisse im	
		Zusammenhang mit Salmeterol führt,	
		einschließlich QT-Verlängerung,	
		Herzklopfen und Sinustachykardie.	
		Deshalb ist eine gleichzeitige Anwendung	
		mit Paxlovid zu vermeiden.	
Calciumkanalblocker	↑Amlodipin,	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der	
	↑Diltiazem,	Pharmakokinetik oder als antiretrovirales	
	↑Felodipin,	Arzneimittel, inhibiert CYP3A4, und als	
	↑Nicardipin,	Folge davon wird eine Erhöhung der	
	↑Nifedipin,	Plasmakonzentration von	
	↑Verapamil	Calciumkanalblockern erwartet. Es sollte	
	<b>F</b>	eine Konsultation einer multidisziplinären	
		Gruppe erfolgen, um den besten Umgang	
		mit den Arzneimittelwechselwirkungen	
		durch eine Dosisverringerung oder sogar	

i abene 2. Weenselv	2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen  Arzneimittel innerhalb der		
	Klasse		
A • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -	1711 1 111	
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise	
		ein vorübergehendes Absetzen des Calciumkanalblockers bei gleichzeitiger Anwendung mit Paxlovid zu bestimmen.	
		Außerdem sollten die Patienten bei gleichzeitiger Anwendung sorgfältig auf die therapeutische Wirkung und	
		Nebenwirkungen überwacht werden. Für weitere Informationen siehe	
		Fachinformationen des jeweiligen Calciumkanalblockers.	
	↑Lercanidipin	In Anbetracht des Risikos eines signifikanten Anstiegs der Lercanidipin- Exposition und der damit verbundenen unerwünschten Ereignisse sollte eine	
		gleichzeitige Anwendung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre Konsultation kann eingeholt werden, um	
Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-	↑Aliskiren	sie sicher zu steuern.  Die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid ist zu vermeiden.	
Erkrankungen	↑Cilostazol	Eine Dosisanpassung von Cilostazol wird	
		empfohlen. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Cilostazol.	
	Clopidogrel	Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Clopidogrel können sich die Konzentrationen des aktiven Metaboliten von Clopidogrel verringern. Eine gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid ist zu vermeiden.	
	†Eplerenon	Die gleichzeitige Anwendung mit Eplerenon ist aufgrund des Potenzials für Hyperkaliämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
	↑Ivabradin	Die gleichzeitige Anwendung mit Ivabradin ist aufgrund des Potenzials für Bradykardie oder Erregungsleitungsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
	↑Ticagrelor	In Anbetracht des Risikos einer erheblichen Erhöhung der Ticagrelor-Exposition und der damit verbundenen unerwünschten Ereignisse sollte eine gleichzeitige Anwendung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre	
		Konsultation kann eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.	

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen				
Arzneimittel innerhalb der				
	Klasse			
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -			
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise		
		Bei gleichzeitiger Anwendung mit		
Cystic Fibrosis	↑Elexacaftor/			
Transmembrane	Tezacaftor/Ivacaftor,	Paxlovid ist die Dosis zu verringern. Für		
Conductance	↑Ivacaftor,	weitere Informationen siehe die jeweiligen		
Regulator-	↑Tezacaftor/Ivacaftor	Fachinformationen.		
Potentiatoren	Lumacaftor/Ivacaftor	Aufgrund eines möglichen Verlusts des virologischen Ansprechens und einer		
		möglichen Resistenz ist die gleichzeitige		
		Anwendung kontraindiziert (siehe		
		1 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
51 111 11		Abschnitt 4.3)		
Dipeptidylpeptidase- 4(DPP4)-Inhibitoren	†Saxagliptin	Eine Dosisanpassung von Saxagliptin auf 2,5 mg einmal täglich wird empfohlen.		
Endothelin-Rezeptor-	↑Bosentan	Die gleichzeitige Anwendung von		
Antagonisten	'	Bosentan und Ritonavir führte zu einer		
7 thtugomsten		Erhöhung der maximalen Steady-State-		
		Konzentration (C <sub>max</sub> ) und AUC von		
		Bosentan. Eine gleichzeitige Anwendung		
		mit Paxlovid ist zu vermeiden. Für weitere		
		Informationen siehe Fachinformation von		
		Bosentan.		
	↑Riociguat	Die Serumkonzentration erhöht sich		
		möglicherweise aufgrund der CYP3A- und		
		der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Die		
		gleichzeitige Anwendung von Riociguat		
		zusammen mit Paxlovid wird nicht		
		empfohlen (siehe Fachinformation zu		
		Riociguat).		
Ergotaminderivate	↑Dihydroergotamin,	Die gleichzeitige Anwendung von		
	↑Ergometrin,	Ritonavir kann die Plasmakonzentration		
	↑Ergotamin,	von Ergotaminderivaten erhöhen und ist		
	↑Methylergometrin	deshalb kontraindiziert (siehe		
		Abschnitt 4.3).		
CI	AC:			
GI-	↑Cisaprid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von		
motilitätsmodifiziere		Cisaprid. Dadurch erhöht sich das Risiko		
nde Arzneimittel		schwerwiegender Herzrhythmusstörungen		
		durch diesen Wirkstoff, weshalb die		
		gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid		
		kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).		
Pflanzliche	Johanniskraut	Pflanzliche Zubereitungen, die		
Zubereitungen		Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )		
Zaocicitungen		enthalten. Die gleichzeitige Anwendung		
		mit Paxlovid ist aufgrund des Risikos		
		verringerter Plasmakonzentrationen und		
		verminderter klinischer Wirkungen von		
		Nirmatrelvir und Ritonavir kontraindiziert		
		(siehe Abschnitt 4.3).		
HMG-CoA-	↑Lovastatin,	Bei HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie		
Reduktase-	Simvastatin	Lovastatin und Simvastatin, deren		
Inhibitoren		Metabolisierung in hohem Ausmaß von		
IIIII OI OI OI		CYP3A abhängt, wird bei gleichzeitiger		
		Anwendung von Ritonavir in hoher		

	Arzneimittel innerhalb der	
	Klasse	
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -	
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise
	, orange	Dosierung im Einklang mit seinem
		vorhergehenden Anwendungsgebiet als
		antiretrovirales Arzneimittel oder zur
		Verbesserung der Pharmakokinetik eine
		deutlich erhöhte Plasmakonzentration
		erwartet. Da eine erhöhte Konzentration
		von Lovastatin und Simvastatin Patienten
		für Myopathie, einschließlich
		Rhabdomyolyse, prädisponieren kann, ist
		die Kombination dieser Arzneimittel mit
		Ritonavir kontraindiziert (siehe
		Abschnitt 4.3).
	↑Atorvastatin,	Die Metabolisierung von Atorvastatin ist in
	Rosuvastatin (31 %, 112 %)*	geringerem Ausmaß von CYP3A
		abhängig. Es wurde über eine Erhöhung
		der Rosuvastatin-Exposition bei
		gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir
		berichtet, obwohl die Elimination von
		Rosuvastatin unabhängig von CYP3A ist.
		Der Mechanismus dieser Wechselwirkung
		ist nicht geklärt, könnte jedoch auf eine
		Inhibition von Transportern
		zurückzuführen sein. Bei gleichzeitiger
		Anwendung mit Ritonavir, dosiert zur
		Verbesserung der Pharmakokinetik oder
		als antiretrovirales Arzneimittel, sollte die
		kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin
		oder Rosuvastatin gegeben werden.
	↑Fluvastatin,	Die Metabolisierung von Pravastatin und
	Pravastatin	Fluvastatin hängt nicht von CYP3A ab.
		Die Pravastatin- und Fluvastatin-
		Exposition könnte jedoch aufgrund einer
		Inhibition von Transportern erhöht sein.
		Während der Behandlung mit Paxlovid
		sollte eine vorübergehende Unterbrechung
		der Behandlung mit Pravastatin und
		Fluvastatin in Betracht gezogen werden.
Hormonelle	↓Ethinylestradiol (40 %, 32 %)	Aufgrund der Erniedrigung der
Kontrazeptiva		Ethinylestradiol-Konzentration müssen bei
•		gleichzeitiger Anwendung von Paxlovid
		und bis zu einem Menstruationszyklus
		nach Beendigung der Einnahme von
		Paxlovid Barriere- oder andere nicht-
		hormonelle Methoden der
		Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden. Ritonavir kann das
		Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden. Ritonavir kann das
		Empfängnisverhütung in Betracht gezogen

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			
	Arzneimittel innerhalb der		
	Klasse		
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -		
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise	
Immunsuppressiva	↑Voclosporin	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund	
initialis up proserva		des Potenzials für akute und/oder	
		chronische Nephrotoxizität kontraindiziert	
		(siehe Abschnitt 4.3).	
Imamayan gayan magaziyya	Calcineurin-Inhibitoren:	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der	
Immunsuppressiva		,	
	↑Ciclosporin,	Pharmakokinetik, hemmt CYP3A4, und	
	†Tacrolimus	infolgedessen wird eine Erhöhung der	
		Plasmakonzentration von Ciclosporin,	
	mTOR-Inhibitoren:	Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus	
	†Everolimus,	erwartet. Die gleichzeitige Anwendung	
	↑Sirolimus	sollte nur bei engmaschiger und	
		regelmäßiger Überwachung der	
		Konzentrationen des Immunsuppressivums	
		im Blut in Betracht gezogen werden, um	
		die Dosis des Immunsuppressivums gemäß	
		den aktuellen Leitlinien zu reduzieren und	
		eine Überdosierung und eine	
		anschließende Zunahme schwerwiegender	
		Nebenwirkungen des	
		<u> </u>	
		Immunsuppressivums zu vermeiden. Es ist	
		wichtig, dass die engmaschige und	
		regelmäßige Überwachung nicht nur	
		während der gleichzeitigen Anwendung	
		von Paxlovid erfolgt, sondern auch nach	
		der Behandlung mit Paxlovid fortgesetzt	
		wird. Wie allgemein für das Management	
		von Wechselwirkungen zwischen	
		Arzneimitteln empfohlen, ist die	
		Konsultation einer multidisziplinären	
		Gruppe erforderlich, um die Komplexität	
		dieser gleichzeitigen Anwendung zu	
		bewältigen (siehe Abschnitt 4.4).	
Januskinase(JAK)-	↑Tofacitinib	Eine Dosisanpassung von Tofacitinib wird	
Inhibitoren		empfohlen. Für weitere Informationen	
		siehe Fachinformation von Tofacitinib.	
		siene i deminormation von rotaetimo.	
	ATT 1 '4' '1	D. D	
	↑Upadacitinib	Die Dosierungsempfehlungen für die	
		gleichzeitige Anwendung von Upadacitinib	
		mit Paxlovid hängen vom	
		Anwendungsgebiet von Upadacitinib ab.	
		Für weitere Informationen siehe	
		Fachinformation von Upadacitinib.	
Lipidsenker	†Lomitapid	CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die	
		Exposition von Lomitapid, wobei starke	
		Inhibitoren die Exposition um das etwa 27-	
		fache erhöhen. Aufgrund der CYP3A-	
		Inhibition durch Ritonavir wird eine	
		Erhöhung der Plasmakonzentration von	
		Lomitapid erwartet. Die gleichzeitige	
		Anwendung von Paxlovid und Lomitapid	
L		Thirtondang von Laxiovia and Lonnapia	

Tabelle 2: Wechselw		teln und sonstige Wechselwirkungen	
	Arzneimittel innerhalb der		
	Klasse		
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -		
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise	
	3/	ist kontraindiziert (siehe Fachinformation	
		zu Lomitapid) (siehe Abschnitt 4.3).	
Arzneimittel gegen	↑Eletriptan	Die gleichzeitige Anwendung von	
Migräne		Eletriptan innerhalb von mindestens	
Wilgiano		72 Stunden nach Paxlovid ist aufgrund des	
		Potenzials für schwerwiegende	
		unerwünschte Ereignisse, einschließlich	
		kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer	
		Ereignisse, kontraindiziert (siehe	
		Abschnitt 4.3).	
	†Rimegepant	Die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid	
	Kimegepant	ist zu vermeiden.	
251 11 11 14			
Mineralkortikoid-	↑Finerenon	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund	
Rezeptorantagonisten		des Potenzials für schwerwiegende	
		unerwünschte Ereignisse, einschließlich	
		Hyperkaliämie, Hypotonie und	
		Hyponatriämie, kontraindiziert (siehe	
		Abschnitt 4.3).	
Muskarinrezeptor-	†Darifenacin	In Anbetracht des Risikos eines	
Antagonist		erheblichen Anstiegs der Darifenacin-	
		Exposition und der damit verbundenen	
		unerwünschten Ereignisse sollte eine	
		gleichzeitige Verabreichung nicht erfolgen,	
		es sei denn, eine multidisziplinäre	
		Konsultation kann eingeholt werden, um	
		sie sicher zu steuern.	
	↑Solifenacin	In Anbetracht des Risikos eines	
		erheblichen Anstiegs der Exposition	
		gegenüber Solifenacin und der damit	
		verbundenen unerwünschten Ereignisse	
		sollte eine gleichzeitige Anwendung nicht	
		erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre	
		Konsultation kann eingeholt werden, um	
		sie sicher zu steuern.	
Neuropsychiatrische	↑Aripiprazol,	Eine Dosisanpassung von Aripiprazol und	
Wirkstoffe	↑Brexpiprazol	Brexpiprazol wird empfohlen. Für weitere	
		Informationen siehe Fachinformationen	
		von Aripiprazol und Brexpiprazol.	
	↑Cariprazin	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund	
		der erhöhten Plasmaexposition von	
		Cariprazin und seinen aktiven Metaboliten	
		kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
Opioid-Antagonisten	↑Naloxegol	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund	
		möglicher Opioid-Entzugssymptome	
		kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
Phosphodiesterase	↑Avanafil (13-fach, 2,4-fach)	Die gleichzeitige Anwendung von	
(PDE-5)-Inhibitoren	↑Sildenafil (11-fach, 4-fach)	Avanafil, Sildenafil, Tadalafil und	
	↑Tadalafil (124 %, ↔)	Vardenafil mit Paxlovid ist kontraindiziert	
	↑Vardenafil (49-fach, 13-fach)	(siehe Abschnitt 4.3).	

Sedativa/ Hypnotika  Fedativa/ Hypnotika  Arzneimittelklasse  Sedativa/ Hypnotika  Alprazolam (2,5-fach, ↔)  Der Metabolismus von Alprazolam wird nach Anwendung von Ritonavir inhibiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Ritonavir in höher Dosierung im Einklang mit seinem vorhergehenden Anwendungsgebiet als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.  Buspiron    Buspiron   Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.    Clorazepat, † †Diazepam, † †Diazepam, † †Diazepam, † †Diazepam, † † † † † † † † † † † † † † † † † † †	Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			
Arzneimittelklasse   Sedativa/ Hypnotika     Sedativa/ Hypnotika     Alprazolam (2,5-fach, ↔)     Der Metabolismus von Alprazolam wird nach Anwendung von Ritonavir inhibiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Ritonavir in hoher Dosicrung im Einklang mit seinem vorhergehenden Anwendungsgebiet als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.     Buspiron     Buspiron     Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfällige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.     Clorazepat, † Diazepam, † Estazolam, † Elizazolam, † Elizazolam, † Elizazolam, † Elizazolam, † Elizazolam mit Alprazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) während bei der gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam wird versichere Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteasienibilitören weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Ansteig der Midazolam - Falls Paxlovid gleichzeitig mit * Midazolam + Midazolam + Falls Paxlovid gleichzeitig mit * Midazolam + Midazolam + Falls Paxlovid gleichzeitig mit * Midazolam + Midazolam + Midazolam + Midazolam +		Arzneimittel innerhalb der		
Sedativa/ Hypnotika  Alprazolam (2,5-fach, ↔)  Alprazolam (2,5-fach, ↔)  Per Metabolismus von Alprazolam wird nach Anwendung von Ritonavir inhibiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Ritonavir in hoher Dosierung im Einklang mit seinem vorhergehenden Anwendungsgebiet als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.  Albuspiron  Buspiron  Buspiron  Alionavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CVP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der hterapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  Clorazepat, Diazepam, Toliazepam, Tibiazepam, Tibiazep		Klasse		
Sedativa/ Hypnotika  Alprazolam (2,5-fach, ↔)  Alprazolam (2,5-fach, ↔)  Per Metabolismus von Alprazolam wird nach Anwendung von Ritonavir inhibiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Ritonavir in hoher Dosierung im Einklang mit seinem vorhergehenden Anwendungsgebiet als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.  Albuspiron  Buspiron  Buspiron  Alionavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CVP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der hterapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  Clorazepat, Diazepam, Toliazepam, Tibiazepam, Tibiazep		(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -		
Sedativa/ Hypnotika  ↑ Alprazolam (2,5-fach, ↔)  Der Metabolismus von Alprazolam wird nach Anwendung von Ritonavir inhibiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Ritonavir in hoher Dosierung im Einklang mit seinem vorhergehenden Anwendungsgebiet als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.  ↑ Buspiron  □ Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Nebenwirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  ↑ Clorazepat, ↑ Diazepam, ↑ Estazolam, ↑ Estazolam von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siche Absehnitt 4.3).  ↑ Oral angewendetes Midazolam Plasmakonzentration bei oral angewendetes Midazolam metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam wird weitgehend von CYP3Ad vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam - Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam - Falls Paxlovid gleichzeitig mit	Arzneimittelklasse	,	Klinische Hinweise	
nach Anwendung von Ritonavir inhibiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Ritonavir in hoher Dosierung im Einklang mit seinem vorhergehenden Anwendungsgebiet als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.    Buspiron   Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.    Clorazepat,   Diazepam,   Estazolam,   Estazolam,   Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam,   Estazolam,   Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).    Oral angewendetes Midazolam   Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid dund parenteral angewendetem Midazolam vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parlovid und parenteral angewendetem Midazolam vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fächen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitigm mit meren Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fächen Anstieg der Midazolam praema mit oralem Midazolam praema mit geleichzeitigen nit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fächen Anstieg der Midazolam praema mit oralem Midazolam praema mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fächen A			Der Metabolismus von Alprazolam wird	
Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Ritonavir in hoher Dosierung im Einklang mit seinem vorhergehenden Anwendungsgebiet als antivertovirales Arzemimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.  † Buspiron    Buspiron   Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antivetrovirales Arzenimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron erwartet. Die gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, Estazolam, 1 Plurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Absehnitt 4.3).    †Oral angewendetes Midazolam   Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid aungewendetem Midazolam vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von paxlovid und parenteralem Midazolam worsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteasechibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			_	
Alprazolam mil Ritonavir in hoher Dosierung im Einklang mit seinem vorhergehenden Anwendungsgebiet als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.  †Buspiron  Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  †Clorazepat, †Diazepam, †Estazolam, †Estazolam, †Estazolam, †Estazolam, †Estazolam, †Estazolam, †Thurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen Anwendung von Paxlovid kann einen Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erhöhen Konzentrationsanstieg von Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsieht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
Dosicrung im Einklang mit seinem vorhergehenden Anwendungsgebiet als antiretrovirales Azneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.  †Buspiron    Titonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Azneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Azneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).    Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetem Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Ansteig der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			-	
vorhergehenden Anwendungsgebiet als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.  Plasspiron  Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  Clorazepat, Diazepam, Plestazolam, Pliurazepam  Toral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von parenteral angewendetem Midazolam vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteral midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			_	
antiretrovirales Azzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsieht geboten.  Plauspiron  Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Azzneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  †Clorazepat, †Diazepam, †Estazolam en Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  †Oral angewendetes Midazolam   Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam werden Midazolam werden Midazolam werden Midazolam vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitige Anwendung von paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteral en Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.  †Buspiron  Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  †Clorazepat, †Diazepam, †Estazolam, †Flurazepam  †Flurazepam  †Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam erheblichen Konzentration sensiblisert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid dund parenteral angewendetem Midazolam vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.  7 Buspiron  Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  7 Clorazepat, 7 Diazepam, 7 Estazolam, 7 Flurazepam  1 Flurazepam  1 Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitige Anwendung von paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitige Anwendung von paxlovid zusammen mit oralem Midazolam wird weitsgehen ist. Die Daten zur gleichzeitige Anwendung von parenteral angewendetem Midazolam vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam wird auf einen möglichen 3 - bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.  Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  †Clorazepat, †Diazepam, †Estazolam, †Flurazepam  †Flurazepam  †Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam  Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam word von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam wit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  ↑ Clorazepat, ↑ Diazepam, ↑ Diazepam, ↑ Diazepam, ↑ Plurazepam Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, ↑ Estazolam, ↑ Flurazepam Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  ↑ Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam won Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam wit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentratione hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgiältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  ↑Clorazepat, ↑Diazepam, † Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, plazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  ↑Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam won diazolam			_	
Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibitert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.    ↑Clorazepat, ↑ Diazepam, ↑ Estazolam, ↑ Estazolam, ↑ Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).    ↑Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erheblichen Konzentration bei oral angewendetem Midazolam won Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichen 3 - bis 4-fachen Ansteig der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.    Clorazepat,   Diazepam,   Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam,   Estazolam,   Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).    Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam won Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3 - bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit		↑Buspiron		
infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  †Clorazepat, †Diazepam, †Estazolam, †Estazolam, †Flurazepam Bitonavir kann die Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  †Oral angewendetes Midazolam angewendetes Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam won Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3 - bis 4-fachen Ansteig der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  †Clorazepat, †Diazepam, †Diazepam, †Bistazolam, †Flurazepam Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  †Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und	
erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  †Clorazepat, †Diazepam, †Estazolam, †Flurazepam  †Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam angewendetes Midazolam  ### Midazolam wird weitgehend von CYP3A4  ### metabolisiert. Die gleichzeitige ### Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam won Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			infolgedessen wird eine Erhöhung der	
von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  †Clorazepat, †Diazepam, †Estazolam, †Estazolam, †Flurazepam Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  †Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			Plasmakonzentration von Buspiron	
sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  †Clorazepat, †Diazepam, †Estazolam, †Estazolam, †Flurazepam  †Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam (1340 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam    Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung	
sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  †Clorazepat, †Diazepam, †Estazolam, †Estazolam, †Flurazepam Eflurazepam Eflurazepam Eflurazepam Eflurazepam Eflurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  †Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam ertabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			von Buspiron mit Ritonavir wird eine	
therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.  †Clorazepat, †Diazepam, †Estazolam, †Flurazepam  †Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam erheblichen Konzentrationseinfichen Konzentrationseinfichen Konzentrationseinfichen Konzentrationseinfichen Konzentrationsenstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
Nebenwirkungen empfohlen.    Tolorazepat,   Die gleichzeitige Anwendung von     Ritonavir kann die Plasmakonzentration     Von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und     Flurazepam   Flurazepam erhöhen und ist deshalb     kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).      Toral angewendetes Midazolam   Midazolam wird weitgehend von CYP3A4     metabolisiert. Die gleichzeitige   Anwendung von Paxlovid kann einen     erheblichen Konzentrationsanstieg von     Midazolam verursachen. Es wird eine     signifikant höhere Midazolam     Plasmakonzentration bei oral     angewendetem Midazolam erwartet.     Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem     Midazolam kontraindiziert (siehe     Abschnitt 4.3), während bei der     gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam vorsicht geboten ist. Die Daten zur     gleichzeitigen Anwendung von     parenteralem Midazolam mit anderen     Proteaseinhibitoren weisen auf einen     möglichen 3 - bis 4-fachen Anstieg der     Midazolam-Plasmakonzentrationen hin.     Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
↑Clorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam  ↑Flurazepam  ↑Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam  (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam  Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam- Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			_	
↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam  ↑Cral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam  Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam- Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			8 1	
Testazolam, ↑Flurazepam  Toral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam (1330 midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam- Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit		↑Clorazepat,	Die gleichzeitige Anwendung von	
↑ Flurazepam  ↑ Flurazepam  ↑ Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam  Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam- Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3 - bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit		↑Diazepam,	Ritonavir kann die Plasmakonzentration	
↑Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam (1330 modes and the provided angewendetes Midazolam  (1330 modes angewendetes angewendetes Modes angewendetes Modes angewendetes Modes angewendetes Modes angewendetes angewendetes Modes angewendetes Modes angewendetes Modes angewendetes Modes angewendetes angewendetes angewendetes Modes angewendetes a			von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und	
Toral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral (133		I .		
†Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam Midazolam erabblisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			·	
(1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam  metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet.  Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			110111111111111111111111111111111111111	
(1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam  metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet.  Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
(1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam  metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet.  Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit		↑Oral angewendetes Midazolam	Midazolam wird weitgehend von CYP3A4	
Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam- Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit		ange were every	e e e e e e e e e e e e e e e e e e e	
signifikant höhere Midazolam- Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
angewendetem Midazolam erwartet.  Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			•	
Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			ı	
Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			`	
und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			· ·	
Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			-	
gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit			<del>-</del>	
Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit				
Falls Paxlovid gleichzeitig mit			-	
parenteralem Midazolam angewendet wird.			Falls Paxlovid gleichzeitig mit	
The second of th			parenteralem Midazolam angewendet wird,	

	Arzneimittel innerhalb der	
	Klasse	
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -	
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise
		sollte dies auf der Intensivstation (ITS)
		oder in einer ähnlichen Einrichtung
		vorgenommen werden, um eine enge
		klinische Überwachung und, im Falle einer
		Atemdepression und/ oder einer
		verlängerten Sedierung, geeignete
		medizinische Maßnahmen zu
		gewährleisten. Für Midazolam muss eine
		Dosisanpassung in Betracht gezogen
		werden, insbesondere dann, wenn mehr als
		eine Dosis Midazolam angewendet wird.
	↑Triazolam (> 20-fach, 87 %)	Die gleichzeitige Anwendung von
		Ritonavir kann die Plasmakonzentration
		von Triazolam erhöhen und ist deshalb
		kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Schlafmittel	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem und Ritonavir können unter
		engmaschiger Überwachung auf
		übermäßige sedative Effekte gleichzeitig
		angewendet werden.
Mittel zur	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion wird hauptsächlich über
Raucherentwöhnung		CYP2B6 metabolisiert. Es wird erwartet,
		dass es bei gleichzeitiger Anwendung von
		Bupropion mit wiederholten Ritonavir-
		Dosen zu erniedrigten Bupropion-
		Plasmakonzentrationen kommt. Es wird
		davon ausgegangen, dass diese Effekte die
		Induktion der Bupropion-Metabolisierung
		widerspiegeln. Die empfohlene Bupropion-
		Dosis sollte jedoch nicht überschritten
		werden, da sich gezeigt hat, dass Ritonavir
		CYP2B6 in vitro inhibiert. Im Gegensatz
		zur Langzeit-Anwendung von Ritonavir
		gab es bei einer kurzzeitigen Anwendung
		von niedrigen Ritonavir-Dosen (zweimal
		täglich 200 mg für 2 Tage) keine
		signifikante Wechselwirkung mit
		Bupropion. Das lässt darauf schließen, dass
		der Abfall der Bupropion-Konzentration
		erst einige Tage nach Beginn der
		gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir
		einsetzt.

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			
	Arzneimittel innerhalb der		
	Klasse		
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -		
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise	
Steroide			
Steroide	Budesonid,	Es wurden Fälle von systemischen	
	Inhaliertes, injizierbares oder	Effekten der Kortikosteroide,	
	intranasales Fluticasonpropionat,	einschließlich Cushing-Syndrom und	
	Triamcinolon	Suppression der Nebennierenfunktion (die	
		Cortisol-Plasmakonzentrationen sanken	
		um 86 %), bei Patienten berichtet, die	
		gleichzeitig Ritonavir und inhalatives oder	
		intranasales Fluticasonpropionat erhalten	
		haben. Ähnliche Wirkungen können auch	
		bei anderen Kortikosteroiden, die über	
		CYP3A verstoffwechselt werden (z. B.	
		Budesonid und Triamcinolon), auftreten.	
		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
		Infolgedessen wird die gleichzeitige	
		Anwendung von Ritonavir in hoher	
		Dosierung im Einklang mit seinem	
		vorhergehenden Anwendungsgebiet als	
		antiretrovirales Arzneimittel oder zur	
		Verbesserung der Pharmakokinetik mit	
		diesen Glucokortikoiden nicht empfohlen,	
		es sei denn, dass der mögliche Nutzen	
		einer Behandlung das Risiko systemischer	
		Effekte der Kortikosteroide überwiegt.	
		Eine Reduktion der Glukokorticoid-Dosis	
		unter engmaschiger Überwachung der	
		lokalen und systemischen Wirkungen oder	
		ein Wechsel auf ein Glukokorticoid, das	
		kein Substrat von CYP3A4 ist (z. B.	
		`	
		Beclometason), sollten in Erwägung	
		gezogen werden. Darüber hinaus kann	
		beim Absetzen der Glukokorticoide die	
		schrittweise Dosisreduktion über einen	
		längeren Zeitraum erforderlich sein.	
	↑Dexamethason	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der	
		Pharmakokinetik oder als antiretrovirales	
		Arzneimittel, hemmt CYP3A, und	
		infolgedessen wird eine Erhöhung der	
		Plasmakonzentration von Dexamethason	
		erwartet. Eine sorgfältige Überwachung	
		der therapeutischen Wirksamkeit und der	
		Nebenwirkungen bei gleichzeitiger	
		Anwendung von Dexamethason mit	
		Ritonavir wird empfohlen.	
	↑Prednisolon (28 %, 9 %)	Eine sorgfältige Überwachung der	
	1 Teamsolon (28 70, 7 70)		
		therapeutischen Wirksamkeit und der	
		Nebenwirkungen bei gleichzeitiger	
		Anwendung von Prednisolon mit Ritonavir	
		wird empfohlen. Die AUC des Metaboliten	
		Prednisolon stieg um 37 % bzw. 28 % nach	
		4 bzw. 14 Tagen Ritonavir-Behandlung an.	
	l		

	Arzneimittel innerhalb der	
	Klasse	
	(AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -	
Arzneimittelklasse	Veränderung)	Klinische Hinweise
Schilddrüsenhormon-	Levothyroxin	Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle
Substitutionstherapie		einer möglichen Wechselwirkung
		zwischen Ritonavir-haltigen Produkten und
		Levothyroxin berichtet. Bei Patienten, die
		mit Levothyroxin behandelt werden, sollte
		mindestens ein Monat nach Beginn und/
		oder Ende der Therapie mit Ritonavir eine
		Überwachung der TSH (Thyreoidea-
		stimulierendes Hormon)-Werte erfolgen.
Vasopressin-	↑Tolvaptan	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund
Rezeptor-		des Potenzials für Dehydratation,
Antagonisten		Hypovolämie und Hyperkaliämie
		kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Abkürzungen: ATL = Alanin-Aminotransferase; AUC = Fläche unter der Kurve (area under the curve) \*Ergebnisse aus mit Paxlovid durchgeführten Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 5.2).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Paxlovid bei Schwangeren vor, die Aufschluss über das Risiko arzneimittelassoziierter unerwünschter Wirkungen auf die Entwicklung des Fötus/ Embryos geben. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaft während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Abschluss der Behandlung vermeiden.

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

## Schwangerschaft

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

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

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

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

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

### Stillzeit

Nirmatrelvir und Ritonavir werden in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2).

Über die Auswirkungen von Nirmatrelvir und Ritonavir auf das gestillte Neugeborene/ den Säugling oder die Milchproduktion ist nichts bekannt. Ein Risiko für das Neugeborene/ den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen sollte während der Behandlung und als Vorsichtsmaßnahme für 48 Stunden nach Beendigung der Behandlung unterbrochen werden.

## Fertilität

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

## Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Paxlovid (Nirmatrelvir/ Ritonavir 300 mg/100 mg) gemeldet wurden, waren Geschmacksstörungen (4,6 %), Diarrhö (3,0 %), Kopfschmerzen (1,2 %) und Erbrechen (1,2 %).

# Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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 3: Nebenwirkungen von Paxlovid

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
	Selten	Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Geschmacksstörungen,
		Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit
	Gelegentlich	Abdominalschmerz
Erkrankungen der Haut und des	Gelegentlich	Ausschlag*
Unterhautgewebes	Selten	Toxisch-epidermale Nekrolyse,
		Stevens-Johnson-Syndrom,
		Pruritus*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und	Gelegentlich	Myalgie
Knochenerkrankungen		

**Tabelle 3: Nebenwirkungen von Paxlovid** 

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Allgemeine Erkrankungen und	Selten	Unwohlsein
Beschwerden am Verabreichungsort		

<sup>\*</sup> Diese Nebenwirkungen sind ebenfalls Manifestationen einer Überempfindlichkeitsreaktion.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Basierend auf begrenzten Daten aus einer offenen Phase-1-Studie entsprach das Sicherheitsprofil von Paxlovid bei Teilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich dialysepflichtiger Teilnehmer, dem in anderen klinischen Studien beobachteten Sicherheitsprofil.

## 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 über Belgien: die Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte, <a href="www.afmps.be">www.afmps.be</a> - Abteilung Vigilanz: Website: <a href="www.notifieruneffetindesirable.be">www.notifieruneffetindesirable.be</a>; E-Mail: <a href="mailto:adr@fagg-afmps.be">adr@fagg-afmps.be</a>) - Abteilung Vigilanz: Website: <a href="www.notifieruneffetindesirable.be">www.notifieruneffetindesirable.be</a>; E-Mail: <a href="mailto:adr@fagg-afmps.be">adr@fagg-afmps.be</a>) - Abteilung Vigilanz: <a href="www.notifieruneffetindesirable.be">www.notifieruneffetindesirable.be</a>; E-Mail: <a href="mailto:adr@fagg-afmps.be">adr@fagg-afmps.be</a>) - Abteilung Vigilanz: <a href="www.notifieruneffetindesirable.be">www.notifieruneffetindesirable.be</a>; E-Mail: <a href="mailto:adr@fagg-afmps.be">adr@fagg-afmps.be</a>) - Abteilung Vigilanz: <a href="www.notifieruneffetindesirable.be">www.notifieruneffetindesirable.be</a>; E-Mail: <a href="mailto:adr@fagg-afmps.be">adr@fagg-afmps.be</a>) - Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg. Website: <a href="www.guichet.lu/pharmakovigilanz">www.guichet.lu/pharmakovigilanz</a> anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

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

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

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

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

### Antivirale Aktivität

Nirmatrelvir zeigte eine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2-Infektionen von differenzierten normalen humanen Bronchialepithel (dNHBE)-Zellen, einer primären menschlichen Lungen-Alveolarepithelzelllinie (EC<sub>50</sub>-Wert von 61,8 nM und EC<sub>90</sub>-Wert von 181 nM) nach 3-tägiger Arzneimittelexposition.

Die antivirale Aktivität von Nirmatrelvir gegen die Omikron-Subvarianten BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1, XBB.1.5, EG.5 und JN.1 wurde in Gegenwart eines P-gp-Inhibitors in Vero-E6-TMPRSS2-Zellen untersucht. Nirmatrelvir hatte einen medianen EC<sub>50</sub>-Wert von 88 nM (Bereich: 39 - 146 nM) gegen die Omikron-Subvarianten, was einer  $\leq$  1,8-fachen Reduzierung des EC<sub>50</sub>-Werts im Vergleich zum Isolat USA-WA1/2020 entspricht.

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

Antivirale Resistenz in Zellkulturen und biochemischen Assays

Mittels verschiedener Methoden, einschließlich SARS-CoV-2-Resistenzselektion, Tests mit rekombinanten SARS-CoV-2-Viren mit M<sup>pro</sup>-Substitutionen sowie biochemischen Assays mit rekombinantem SARS-CoV-2-M<sup>pro</sup> mit Aminosäuresubstitutionen, wurden Aminosäuren von SARS-CoV-2-M<sup>pro</sup> identifiziert, die möglicherweise mit einer Resistenz gegen Nirmatrelvir in Zusammenhang stehen. In Tabelle 4 sind die M<sup>pro</sup>-Substitutionen und Kombinationen von M<sup>pro</sup>-Substitutionen dargestellt, die in Zellkulturen durch Nirmatrelvir selektierten SARS-CoV-2 beobachtet wurden. Die einzelnen M<sup>pro</sup>-Substitutionen sind unabhängig davon aufgeführt, ob sie allein oder in Kombination mit anderen M<sup>pro</sup>-Substitutionen auftraten. Zu beachten ist, dass S301P- und T304I-Substitutionen von M<sup>pro</sup> die P6- und P3-Positionen der nsp5-/nsp6-Spaltungsstelle am C-Terminus von M<sup>pro</sup> überlappen. Substitutionen an anderen M<sup>pro</sup>-Spaltungsstellen wurden nicht mit einer Nirmatrelvir-Resistenz in Zellkulturen assoziiert. Die klinische Signifikanz dieser Substitutionen ist nicht bekannt.

Tabelle 4: Durch Nirmatrelvir selektierte SARS-CoV-2-M<sup>pro</sup>-Aminosäuresubstitutionen in Zellkultur (mit einem > 5-fachen Anstieg des EC<sub>50</sub>-Werts)

S144A (2,2 - 5,3), E166V (25 - 288), P252L (5,9), T304I (1,4 - 5,5), T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+A173V (3,1 - 8,9), 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)

Die meisten beobachteten einfachen und einige Doppel-M<sup>pro</sup>-Aminosäuresubstitutionen, welche die Empfindlichkeit von SARS-CoV-2 gegenüber Nirmatrelvir verringerten, führten zu einer Verschiebung des EC<sub>50</sub>-Werts um das < 5-Fache im Vergleich zum SARS-CoV-2-Wildtyp. Im Allgemeinen führten Dreifach- und einige Doppel-M<sup>pro</sup>-Aminosäuresubstitutionen im Vergleich zum Wildtyp zu einem > 5-fachen Anstieg des EC<sub>50</sub>-Werts. Die klinische Signifikanz dieser Substitutionen muss noch weiter untersucht werden.

# Wiederanstieg der Viruslast

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

Symptomen wurden nicht mit einer Progression zu einer schweren Erkrankung, einschließlich Hospitalisierung, Tod oder dem Auftreten einer Resistenz in Verbindung gebracht.

### Klinische Wirksamkeit

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

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

Insgesamt 2 113 Teilnehmer wurden randomisiert und erhielten entweder Paxlovid oder Placebo. Bei Studienbeginn betrug das mittlere Alter der Teilnehmer 45 Jahre, wobei 12 % der Teilnehmer 65 Jahre oder älter waren (3 % waren 75 Jahre oder älter). 51 % der Teilnehmer waren männlich. 71 % waren Weiße, 4 % Schwarze oder Afroamerikaner, 15 % Asiaten und 41 % Hispano- oder Lateinamerikaner. 67 % der Teilnehmer hatten einen Symptombeginn von ≤ 3 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung. 80 % hatten einen BMI > 25 kg/m² (36 % einen BMI > 30 kg/m²), 11 % hatten Diabetes mellitus und weniger als 1 % der Studienpopulation hatte eine Immunschwäche. 49 % der Teilnehmer waren bei Studienbeginn serologisch negativ und 49 % waren serologisch positiv. Die mittlere Viruslast bei Studienbeginn betrug 4,71 log₁₀ Kopien/ml (SD 2,89). 27 % der Teilnehmer hatten eine Viruslast bei Studienbeginn von > 10^7 (Kopien/ml). 6,0 % der Teilnehmer erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung entweder bereits eine Behandlung gegen COVID-19 mit einem therapeutischen mAk oder es war eine solche Behandlung geplant, weshalb sie aus der mITT- und mITT1-Analyse ausgeschlossen wurden. Die primäre SARS-CoV-2-Variante in beiden Behandlungsarmen war Delta (99 %), hauptsächlich der Subtyp Klade 21J.

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

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

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse zum primären Endpunkt in der Population für die mITT1-Analyse für den vollständigen Datensatz bei Abschluss der Studie dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Kinder und Jugendliche

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

## Resorption

Nach peroraler Anwendung einer Einzeldosis Nirmatrelvir/ Ritonavir 300 mg/100 mg lag das geometrische Mittel der  $C_{max}$  von Nirmatrelvir bei 2,21 µg/ml und die AUC $_{inf}$  im Steady State bei 23,01 µg\*h/ml. Die mediane Zeit bis zur  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) betrug 3,00 Stunden. Das arithmetische Mittel der terminalen Eliminationshalbwertszeit betrug 6,1 Stunden.

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

Auswirkungen einer Mahlzeit auf die orale Resorption

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

#### Verteilung

Die humane Plasmaproteinbindung von Nirmatrelvir beträgt etwa 69 %.

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

#### Biotransformation

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

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

## Elimination

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

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

# Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht

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

#### Ethnische Herkunft und Zugehörigkeit

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

## 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.

Schwere Nierenfunktionsstörung, einschließlich dialysepflichtiger Patienten Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir bei Teilnehmern mit leichter bis mäßiger COVID-19-Infektion und schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR< 30 ml/min), die entweder hämodialysepflichtig waren (n = 12) oder nicht hämodialysepflichtig waren (n = 2), wurde nach Anwendung von 300 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir einmal täglich an Tag 1, gefolgt von 150 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir

Im Verlauf einer 4-stündigen Hämodialyse-Sitzung wurden ungefähr 6,9 % der Nirmatrelvir-Dosis durch Dialyse ausgeschieden. Die Hämodialyse-Clearance betrug 1,83 l/h.

einmal täglich an Tag 2 bis 5 für insgesamt 5 Dosen beurteilt.

Populationspharmakokinetische modellbasierte Simulationen zeigten, dass die Anwendung von 300 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir einmal an Tag 1 gefolgt von 150 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir einmal täglich an Tag 2 bis 5 bei Teilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung zu vergleichbaren Expositionen an Tag 1 und im Steady State (AUC<sub>0-24</sub> und  $C_{max}$ ) führte wie bei Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion, die über 5 Tage 300 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir zweimal täglich erhielten.

#### Leberfunktionsstörung

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

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

#### Stillende Mütter

Nach 3 Dosen Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg, die zweimal täglich an 8 gesunde stillende Frauen, die eine fett- und kalorienreiche Ernährung erhielten, verabreicht wurden, wurden sowohl Nirmatrelvir als auch Ritonavir in die Muttermilch ausgeschieden. Die geschätzten Milch-Plasma-Verhältnisse für C<sub>max</sub> und AUC betrugen 0,27 bzw. 0,26 für Nirmatrelvir und 0,06 bzw. 0,07 für Ritonavir.

# Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/ Ritonavir

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

Nirmatrelvir hemmt CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 oder CYP1A2 *in vitro* bei klinisch relevanten Konzentrationen nicht reversibel. *In-vitro*-Studienergebnisse zeigten, dass Nirmatrelvir ein Induktor von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2C9 sein kann. Die klinische

Relevanz ist unbekannt. Basierend auf *In-vitro*-Daten hat Nirmatrelvir ein geringes Potenzial zur Inhibition von BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 und OCT2. Nirmatrelvir hat das Potenzial MDR1 und OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen zu hemmen.

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

Die Wirkung von Nirmatrelvir/Ritonavir auf andere Arzneimittel wurde mit Midazolam (CYP3A-Substrat), Dabigatran (P-gp-Substrat) und Rosuvastatin (OATP1B1-Substrat) untersucht. Das Test-/Referenzverhältnis des bereinigten geometrischen Mittelwerts für die AUC<sub>inf</sub> und C<sub>max</sub> von Midazolam betrug 1 430,02 % bzw. 368,33 % bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam mit mehreren Dosen Nirmatrelvir/Ritonavir, verglichen mit einer alleinigen Anwendung von Midazolam. Das Test-/Referenzverhältnis des bereinigten geometrischen Mittelwerts für die AUC <sub>inf</sub> und C<sub>max</sub> von Dabigatran betrug 194,47 % bzw. 233,06 % nach Anwendung von Dabigatran mit mehreren Dosen Nirmatrelvir/Ritonavir, verglichen mit einer alleinigen Anwendung von Dabigatran. Das Test-/Referenzverhältnis der bereinigten geometrischen Mittelwerte für die AUC<sub>inf</sub> und C<sub>max</sub> von Ritonavir betrug 131,18 % bzw. 212,44 % bei gleichzeitiger Anwendung von Rosuvastatin mit mehreren Dosen Nirmatrelvir/Ritonavir, verglichen mit einer alleinigen Anwendung von Rosuvastatin.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

### Nirmatrelvir

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

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Nirmatrelvir durchgeführt.

## <u>Ritonavir</u>

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

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

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

#### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

## 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

### Nirmatrelvir Filmtabletten

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

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

### Ritonavir Filmtabletten

Tablettenkern
Copovidon
Sorbitanlaurat
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Calciumhydrogenphosphat
Natriumstearylfumarat

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

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus OPA/Al/PVC-Folie.

Blisterpackung für die zweimal tägliche Dosis

Packungsgröße von 5 Blisterpackungen mit je 4 Tabletten Nirmatrelvir und 2 Tabletten Ritonavir für die Morgen- und Abenddosis (insgesamt 30 Tabletten).

Blisterpackung für die einmal tägliche Dosis

Packungsgröße von 1 Blisterpackung mit 11 Tabletten. Die Blisterpackung enthält 6 Tabletten Nirmatrelvir und 5 Tabletten Ritonavir für die einmal tägliche Dosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

# 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1625/001 EU/1/22/1625/002

# 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Januar 2022

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. November 2022

#### 10. STAND DER INFORMATION

07/2025

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