

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg nirmatrelvir-t tartalmaz minden rózsaszín filmtabletta.

100 mg ritonavirt tartalmaz minden fehér színű filmtabletta.

### Ismert hatású segédanyagok

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

### Nirmatrelvir

Filmtabletta (tabletta).

Rózsaszín, ovális, körülbelül 17,6 mm hosszú és 8,6 mm széles, egyik oldalán „PFE”, a másik oldalán „3CL” mélynyomattal ellátva.

### Ritonavir

Filmtabletta (tabletta).

Fehér-törtfehér színű, körülbelül 17,1 mm hosszú és 9,1 mm széles, kapszula alakú tabletták, egyik oldalán „H”, a másik oldalán „R9” mélynyomattal ellátva.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

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

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

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

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

### Különleges betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

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

#### **Fokozott elővigyázatossággal alkalmazható közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél**

Minden napi adagot tartalmazó buboréksomagolási egység két elkülönített részből áll, és mindkettő tartalmaz két darab nirmatrelvir-tablettát és egy darab ritonavir-tablettát, ami megfelel a standard adagolás melletti napi dózisnak.

A közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeket ezért figyelmeztetni kell, hogy a ritonavir-tablettával csak egyetlen nirmatrelvir-tablettát vegyenek be 12 óránként.

#### *Májkárosodás*

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

#### *Ritonavirt vagy kobicisztátot tartalmazó kezelési renddel való együttes alkalmazás*

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

#### *Gyermekek és serdülők*

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

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A nirmatrelvir-t a ritonavirrel együtt kell alkalmazni. Ha a nirmatrelvir-t nem megfelelően alkalmazzák a ritonavirrel együtt, a hatóanyag plazmaszintje nem lesz elegendő a kívánt terápiás hatás eléréséhez.

A Paxlovid bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül. A tablettákat egészben kell lenyelni; nem szabad szétrágni, szétörtni vagy összezúzni azokat, mivel jelenleg nem állnak rendelkezésre adatok.

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

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

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

A Paxlovid-kezelés az alábbi gyógyszerek bármelyikének abbahagyása után nem kezdhető el azonnal a nemrégiben abbahagyott CYP3A-induktor késleltetett hatásának következtében (lásd 4.5 pont).

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

- Alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptor-antagonista: alfuzozin;
- Analgetikumok: petidin, propoxifén;
- Anginaellenes szerek: ranolazin;
- Daganatellenes szerek: neratinib, venetoklax;
- Arrhythmiaellenes szerek: amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin;
- Antibiotikumok: fuzidinsav, rifampicin;
- Antikonvulzív szerek: karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin;
- Kószvényellenes szerek: kolchicin;
- Antihisztaminok: aszemizol, terfenadin;
- Antipszichotikumok/neuroleptikumok: lurazidon, pimozyd, klozapin, kvetiapin;
- Ergotszármazékok: dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin;
- A gyomor-bél rendszer motilitására ható szerek: ciszaprid;
- Gyógynövénykészítmények: közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)
- Lipidszintet módosító szerek:
  - o HMG Co-A-reduktáz-inhibitorok: lovasztatin, szimvasztatin;
  - o Mikroszomális trigliceridtranszfer-protein (MTTP) inhibitor: lomitapid;
- PDE5-inhibitorok: avanafil, szildenafil, vardenafil;
- Nyugtató-/altatószerek: klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepam, orális midazolám és triazolám.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Más gyógyszerekkel való kölcsönhatás miatti súlyos mellékhatások kockázata

A CYP3A-gátló Paxlovid-dal való kezelés megkezdése olyan betegeknél, akik a CYP3A által metabolizált gyógyszereket kapnak, vagy a CYP3A által metabolizált gyógyszerekkel történő kezelés megkezdése olyan betegeknél, akik már Paxlovid-ot szednek, megemelheti a CYP3A által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációját.

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

Ezen kölcsönhatások a következőket okozhatják:

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

Az 1. táblázatban található az azon gyógyszerek, amelyeknek a nirmatrelvir/ritonavir készítménnyel való egyidejű alkalmazása ellenjavallt, valamint az egyéb gyógyszerekkel való potenciálisan jelentős kölcsönhatások (lásd 4.5 pont). A Paxlovid-kezelés előtt és alatt mérlegelni kell az egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások lehetőségét; az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket a

Paxlovid-kezelés során felül kell vizsgálni, a betegeket pedig figyelemmel kell kísérni az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel kapcsolatos mellékhatások tekintetében.

### Súlyos vesekárosodás

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

### Súlyos májkárosodás

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

### Hepatotoxicitás

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

### HIV-1-rezisztencia kialakulásának kockázata

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

### Segédanyagok

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

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

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) a CYP3A-enzim inhibitora, és növelheti az elsősorban a CYP3A által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációját. A nirmatrelvir/ritonavir készítménnyel történő együttadás esetén azon gyógyszerek tűnnek a legérzékenyebbnek az expozíció nagymértékű fokozódására, amelyek erősen függenek a CYP3A-enzim általi metabolizmustól, valamint amelyek elsősorban a májban metabolizálódnak (nagyfokú first-pass metabolizmus). Emiatt a nirmatrelvir/ritonavir olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, és amelyeknél az emelkedett plazmakoncentráció súlyos és/vagy életveszélyes eseményekkel állhat összefüggésben, ellenjavallt (lásd 1. táblázat).

A ritonavir nagy affinitással kötődik a citokróm P450 (CYP) számos izoformájához, és az alábbi rangsor szerint gátolhatja az oxidációt: CYP3A4 > CYP2D6. A ritonavir affinitása a P-glikoproteinhez (P-gp) szintén magas, és gátolhatja ezt a transzportert. A ritonavir a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 és a CYP2C19 általi glükuronidációt és oxidációt indukálhat, ezáltal fokozva azon néhány gyógyszer biotranszformációját, amelyek metabolizmusa ezen útvonalakon valósul meg, így csökkentheti az ilyen gyógyszerek szisztémás expozícióját, ami csökkentheti vagy lerövidítheti a terápiás hatást.

Olyan egyéb CYP3A4-szubsztrátok egyidejű alkalmazása, amelyek potenciálisan jelentős kölcsönhatásokat okozhatnak (lásd 1. táblázat), csak akkor mérlegelhetők, ha az előnyök meghaladják a kockázatokat.

A nirmatrelvir és a ritonavir a CYP3A szubsztrátjai; ezért a CYP3A-t indukáló gyógyszerek csökkenthetik a nirmatrelvir és a ritonavir plazmakoncentrációját, ezáltal csökkenthetik a Paxlovid terápiás hatását.

**Konzervatív intézkedésként**, a krónikus HIV-fertőzésben alkalmazott (eredetileg antiretrovirális szerként naponta kétszer 600 mg-ot, és, ahogy jelen esetben, antiretrovirális szer mellé farmakokinetikai hatásfokozóként naponta kétszer 100 mg-ot alkalmazva), ritonavirrel kapcsolatos gyógyszerkölcsönhatások a Paxlovid esetében is alkalmazandók. A jövőbeni vizsgálatok lehetővé tehetik, hogy a gyógyszerkölcsönhatásokra vonatkozó ajánlásokat a Paxlovid 5 napos kezelési időtartamához igazítsák.

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

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

<b>Gyógyszercsoport</b>	<b>A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C<sub>max</sub>-érték változása)</b>	<b>Klinikai megjegyzések</b>
Alfa <sub>1</sub> -adrenoreceptor-antagonisták	↑alfuzozin	Az alfuzozin emelkedett plazmakoncentrációja súlyos hypotensióhoz vezethet, ezért alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Amfetaminszármazékok	↑amfetamin	A ritonavir antiretrovirális szerként adva valószínűleg gátolja a CYP2D6-ot, ami miatt várhatóan emelkedik az amfetamin és származékainak koncentrációja. A nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor ezeket a gyógyszereket a Paxlovid-dal együtt alkalmazzák.
Analgetikumok	↑buprenorfin (57%, 77%), ↑norbuprenorfin (33%, 108%)	A buprenorfin és aktív metabolitjainak emelkedett plazmakoncentrációja nem okozott klinikailag jelentős farmakodinámiás változásokat az opioidtoleranciát mutató betegek populációjában. A két hatóanyag együttadásakor ezért nem feltétlenül szükséges a buprenorfin dózisének módosítása.
	↑petidin, ↑propoxifén	A norpetidin és a propoxifén emelkedett plazmakoncentrációja súlyos légzésdepressziót vagy hematológiai rendellenességeket okozhat, ezért alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↓piroxikám	Csökken a piroxikám-expozíció a Paxlovid CYP2C9-indukciója miatt.

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

<b>Gyógyszercsoport</b>	<b>A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C<sub>max</sub>-érték változása)</b>	<b>Klinikai megjegyzések</b>
	↑fentanil	A ritonavir farmakokinetikai hatásfokozóként adva gátolja a CYP3A4-et, ami miatt várhatóan emelkedik a fentanil plazmakoncentrációja. A terápiás és nemkívánatos hatások (ideértve a légzésdepressziót) gondos figyelemmel kísérése javasolt fentanil és ritonavir egyidejű alkalmazása esetén.
	↓metadon (36%, 38%)	A ritonavir farmakokinetikai hatásfokozóként történő adása mellett alkalmazott metadon dózisének emelésére lehet szükség a glükuronidációt indukáló hatás miatt. A dózismódosítás megfontolandó a beteg metadon-kezelésre adott klinikai válaszána megfelelően.
	↓morfin	A morfin koncentrációja csökkenhet az egyidejűleg alkalmazott ritonavir farmakokinetikai hatásfokozóként történő adásának glükuronidációt indukáló hatása miatt.
Anginaellenes szerek	↑ranolazin	A ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt a ranolazin koncentrációja várhatóan emelkedik. A ranolazinnal történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Arrhythmiaellenes szerek	↑amiodaron, ↑bepridil, ↑dronedaron, ↑enkainid, ↑flekainid, ↑propafenon, ↑kinidin	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg növeli az amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon és kinidin plazmakoncentrációját, ezért az egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑digoxin	Ezt a kölcsönhatást a P-gp által mediált digoxin-effluxnak a farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir általi módosítása okozhatja.
Asthmaellenes szerek	↓teofillin (43%, 32%)	A ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén a teofillin dózisének emelésére lehet szükség a CYP1A2 indukciója miatt.
Daganatellenes szerek	↑afatinib	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek, mert a ritonavir gátolja az emlőrák-rezisztencia proteint (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) és akutan gátolja a P-gp-t. Az AUC- és C <sub>max</sub> -érték emelkedésének mértéke a ritonavir adásának időzítésétől függ. Az afatinib és a Paxlovid együttes alkalmazásakor elővigyázatossággal kell eljárni (lásd az afatinib alkalmazási előírását). Az

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

<b>Gyógyszercsoport</b>	<b>A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C<sub>max</sub>-érték változása)</b>	<b>Klinikai megjegyzések</b>
		afatinibhez köthető gyógyszer okozta nemkívánatos reakciók figyelemmel kísérése szükséges.
	↑abemaciklib	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a CYP3A4 ritonavir okozta gátlása miatt. Az abemaciklib és a Paxlovid együttes alkalmazása kerülendő. Amennyiben ezt az együttes alkalmazást elkerülhetetlen, az abemaciklib alkalmazási előírásában szereplő, dózismódosításra vonatkozó ajánlások az irányadók. Az abemaciklibhez köthető gyógyszer okozta nemkívánatos reakciók figyelemmel kísérése szükséges.
	↑apalutamid	Az apalutamid a CYP3A4 közepesen erős–erős induktora, és a nirmatrelvir/ritonavir csökkent expozícióját és a virológiai válasz potenciális elvesztését okozhatja. Emellett, a ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén az apalutamid szérumkoncentrációja emelkedhet, ami súlyos nemkívánatos események, például görcsrohamok potenciális előfordulásához vezethet. Nem javasolt a Paxlovid apalutamiddal történő egyidejű alkalmazása (lásd 4.3 pont).
	↑ceritinib	A ceritinib szérumkoncentrációja emelkedhet a ritonavir CYP3A-t és P-gp-t gátló hatása miatt. A ceritinib és a Paxlovid együttes alkalmazásakor elővigyázatossággal kell eljárni. A ceritinib dózismódosítására vonatkozó ajánlásokat lásd a ceritinib alkalmazási előírásában. A ceritinibhez köthető gyógyszer okozta nemkívánatos reakciók figyelemmel kísérése szükséges.
	↑dazatinib, ↑nilotinib, ↑vinkrisztin, ↑vinblasztin	A ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén a szérumkoncentrációk emelkedhetnek, ami potenciálisan növelheti a nemkívánatos események előfordulási gyakoriságát.



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

<b>Gyógyszercsoport</b>	<b>A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C<sub>max</sub>-érték változása)</b>	<b>Klinikai megjegyzések</b>
	↑enkorafenib	Az enkorafenib szérumkoncentrációja emelkedhet a ritonavirral történő együttes alkalmazáskor, ami fokozhatja a toxicitás kockázatát, ideértve a súlyos nemkívánatos események, például a QT-intervallum-megnyúlás előfordulásának kockázatát is. Az enkorafenib és a ritonavir együttes alkalmazása kerülendő. Ha úgy ítélik meg, hogy az előnyök meghaladják a kockázatokat, és szükséges a ritonavir alkalmazása, a betegek gondos biztonságossági monitorozása szükséges.
	↑fosztatinib	A fosztatinib ritonavirral történő együttes alkalmazása fokozhatja a fosztatinib metabolitjának, az R406-nak az expozícióját, ami dózisfüggő nemkívánatos eseményekhez vezethet, például hepatotoxicitáshoz, neutropeniához, hipertensióhoz vagy hasmenéshez. Ezen események előfordulása esetén a dóziscsökkentésre vonatkozó ajánlásokat lásd a fosztatinib alkalmazási előírásában.
	↑ibrutinib	Az ibrutinib szérumkoncentrációja emelkedhet a ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt, ami a toxicitás fokozott kockázatával jár, ideértve a tumorlízis-szindróma fokozott kockázatát. Az ibrutinib és a ritonavir együttes alkalmazása kerülendő. Ha úgy ítélik meg, hogy az előnyök meghaladják a kockázatokat és szükséges a ritonavir alkalmazása, az ibrutinib dózisát 140 mg-ra kell csökkenteni, és a betegek gondos toxicitási monitorozása szükséges.
	↑neratinib	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a CYP3A4 ritonavir okozta gátlása miatt. A neratinib és Paxlovid egyidejű alkalmazása ellenjavallt a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók, beleértve a hepatotoxicitás bekövetkezésének lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).

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

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C <sub>max</sub> -érték változása)	Klinikai megjegyzések
	↑venetoklax	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt, ami fokozza a tumorlízis-szindróma kockázatát az adás megkezdésekor és a dózisemelés fázisában, ezért egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont, illetve a venetoklax alkalmazási előírását). Azon betegeknél, akik a dózisemelés fázisát befejezték, és már a venetoklax állandó napi dózisát kapják, erős CYP3A-gátlókkal együttesen alkalmazva a venetoklax dózisát legalább 75%-kal csökkenteni kell (az adagolási utasításokért lásd a venetoklax alkalmazási előírását).
Véralvadásgátlók	↑rivaroxaban (153%, 53%)	A CYP3A és P-gp gátlása emeli a rivaroxaban plazmakoncentrációját és fokozza a farmakodinámiás hatását, ami a vérzés fokozott kockázatához vezethet. Ezért a ritonavir alkalmazása nem javallt rivaroxabant kapó betegeknél.
	↑vorapaxar	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt. A vorapaxar Paxlovid-dal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd a vorapaxar alkalmazási előírását).
	warfarin, ↑↓S-warfarin (9%, 9%), ↓↔R-warfarin (33%)	A CYP1A2 és CYP2C9 indukciója csökkenti az R-warfarin koncentrációját, míg az S-warfarin esetében kismértékű farmakokinetikai hatásról számoltak be ritonavirral történő egyidejű alkalmazás esetén. Az R-warfarin csökkent koncentrációja csökkent mértékű véralvadásgátláshoz vezethet, ezért warfarin és ritonavir együttes alkalmazásakor javasolt a véralvadásgátlás paramétereinek monitorozása.
Antikonvulzív szerek	karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin	A karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin a CYP3A4 erős induktorai, amelyek a nirmatrelvir és a ritonavir csökkent expozícióját és a virológiai válasz potenciális elvesztését okozhatják. A karbamazepin, a fenobarbitál, illetve a fenitoin és Paxlovid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

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

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C <sub>max</sub> -érték változása)	Klinikai megjegyzések
	↓divalproex, lamotrigin, fenitoin	A ritonavir farmakokinetikai hatásfokozóként történő adása mellett CYP2C9 általi oxidációt és glükuronidációt indukál, ami miatt várhatóan csökken az antikonvulzív szerek plazmakoncentrációja. Ezen gyógyszerek ritonavirral történő együttes alkalmazásakor javasolt a szérumkoncentrációk vagy a terápiás hatások szoros monitorozása. A fenitoin csökkentheti a ritonavir szérumkoncentrációját.
Antidepresszáns szerek	↑amitriptilin, fluoxetin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin	Antiretrovirális szerként adva a ritonavir valószínűleg gátolja a CYP2D6 ot, ami miatt várhatóan emelkedik az imipramin, amitriptilin, nortriptilin, fluoxetin, paroxetin vagy a szertralin koncentrációja. Ezen gyógyszereknek az antiretrovirális szerként adott ritonavir melletti alkalmazásakor javasolt a terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása (lásd 4.4 pont).
	↑dezipramin (145%, 22%)	A 2-hidroxi metabolit AUC-értéke 15% kal, C <sub>max</sub> -értéke pedig 67%-kal csökkent. Ritonavirral történő együttes alkalmazáskor a dezipramin dózisának csökkentése javasolt.
Köszvényellenes szerek	↑kolchicin	A kolchicin koncentrációi várhatóan emelkednek ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén. Életveszélyes és végzetes gyógyszerkölcsönhatásokat jelentettek kolchicinnel és ritonavirral (CYP3A4 és P-gp gátlása) kezelt betegeknél. A kolchicin és a Paxlovid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Antihisztaminok	↑asztemizol, ↑terfenadin	Az asztemizol és terfenadin emelkedett plazmakoncentrációja. Ennélfogva, ezen gyógyszerek fokozzák a súlyos arrhythmia kockázatát, ezért Paxlovid-dal történő együttes alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑fexofenadin	Farmakokinetikai hatásfokozóként adva a ritonavir módosíthatja a P-gp által mediált fexofenadin-effluxot, ami növeli a fexofenadin koncentrációját.

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

<b>Gyógyszercsoport</b>	<b>A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C<sub>max</sub>-érték változása)</b>	<b>Klinikai megjegyzések</b>
	↑loratadin	Farmakokinetikai hatásfokozóként adva a ritonavir gátolja a CYP3A-t, ami várhatóan a loratadin emelkedett plazmakoncentrációját okozza. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt a loratadin ritonavirral történő együttes alkalmazásakor.
Fertőzésellenes szerek	↑rifabutin (4-szeres, 2,5-szeres), ↑25- <i>O</i> -dezacetil-rifabutin metabolit (38-szoros, 16-szoros)	A rifabutin AUC-értékének nagymértékű emelkedése miatt a rifabutin dózisának heti 3-szor 150 mg-ra történő csökkentése lehet javallott a farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén.
	↓vorikonazol (39%, 24%)	A vorikonazol és a farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir együttes alkalmazása kerülendő, kivéve, ha a beteg előny/kockázat becslése a vorikonazol alkalmazását támogatja.
	↑ketokonazol (3,4-szeres, 55%)	A ritonavir gátolja a ketokonazol CYP3A által mediált metabolizmusát. A gyomor-bél rendszeri és hepaticus mellékhatások emelkedett előfordulási gyakorisága miatt megfontolandó a ketokonazol dózisának csökkentése a ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén.
	↑itrazonazol <sup>a</sup> , ↑eritromicin	A farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir gátolja a CYP3A4-et, ami várhatóan az itrazonazol és eritromicin plazmakoncentrációjának emelkedését okozza. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt az eritromicin vagy az itrazonazol ritonavirral történő együttes alkalmazásakor.
	↓atovakon	A farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir glükuronidációt indukál, ami várhatóan csökkenti az atovakon plazmakoncentrációját. A szérumkoncentrációk vagy a terápiás hatások szoros monitorozása javasolt az atovakon és ritonavir együttes alkalmazása esetén.

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

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C <sub>max</sub> -érték változása)	Klinikai megjegyzések
	↑bedakvilin	Kizárólag a ritonavirral kapcsolatban nem állnak rendelkezésre interakciós vizsgálatok. A bedakvilinhez köthető nemkívánatos hatások kockázata miatt az együttes alkalmazás kerülendő. Amennyiben az előnyök meghaladják a kockázatokat, a bedakvilin ritonavirral történő együttes alkalmazását elővigyázatossággal kell kezelni. Javasolt a gyakoribb EKG-vizsgálat és a transzaminázszintek monitorozása (lásd a bedakvilin alkalmazási előírását).
	delamanid	Az önmagában adott ritonavirral kapcsolatban nem állnak rendelkezésre interakciós vizsgálatok. Egy, naponta kétszer 100 mg delamanidot és naponta kétszer 400 mg lopinavir és 100 mg ritonavir kombinációját 14 napon keresztül kapott egészséges önkéntesnél végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban a DM-6705 delamanid metabolit expozíciója 30%-kal emelkedett. Ha a delamanid és ritonavir együttes alkalmazását szükségesnek ítélik, a delamanid-kezelés teljes időtartama alatt rendkívül gyakori EKG-monitorozás javasolt a QTc-megnyúlás DM-6705-höz társuló kockázata miatt (lásd 4.4 pont és a delamanid alkalmazási előírása).
	↑klaritromicin (77%, 31%), ↓14-OH-klaritromicin metabolit (100%, 99%)	A klaritromicin széles terápiás ablaka miatt a normál veseműködésű betegeknél nem szükséges a dóziscsökkentés. A napi 1 g-nál magasabb dózisban adott klaritromicin nem alkalmazható együtt a farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavirral. A vesekárosodásban szenvedő betegeknél meg kell fontolni a klaritromicin dóziscsökkentését: a 30–60 ml/perc kreatinin-clearance-értéknél a dózist 50%-kal, míg a 30 ml/perc érték alatti kreatinin-clearance esetén 75%-kal kell csökkenteni.
	szulfametoxazol/trimetoprim	A szulfametoxazol/trimetoprim dózismódosítása az egyidejű ritonavir-kezelés mellett nem szükséges.

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

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C <sub>max</sub> -érték változása)	Klinikai megjegyzések
	↑fuzidinsav	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg a fuzidinsav és a ritonavir emelkedett plazmakoncentrációjához vezet, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	rifampicin	A rifampicin a CYP3A4 erős induktora, és a nirmatrelvir/ritonavir csökkent expozícióját és a virológiai válasz elvesztését okozhatja. A rifampicin és Paxlovid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HIV-ellenes szerek	↑efavirenz (21%)	Az efavirenz és ritonavir együttes alkalmazásakor a mellékhatások (pl. szédülés, hányinger, paraesthesia) és laboratóriumi rendellenességek (emelkedett májenzimek) magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg.
	↑maravirok (161%, 28%)	A ritonavir a CYP3A gátlása következtében emeli a maravirok szérumkoncentrációját. A maravirok alkalmazható együtt ritonavirral a maravirok-expozíció növelése céljából. További információért lásd maravirok alkalmazási előírását.
	↓raltegravir (16%, 1%)	A ritonavir és raltegravir együttes alkalmazása kismértékben csökkenti a raltegravir koncentrációját.
	↓zidovudin (25%, NA)	A ritonavir a zidovudin glükuronidációját indukálhatja, ami enyhén csökkentheti a zidovudin koncentrációját. Nincs szükség dózismódosításra.
HCV-ellenes szerek	↑glecaprevir/pibrentaszvir	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a ritonavir P-gp-t, BCRP-t és OATP1B-t gátló hatása miatt. A glecaprevir/pibrentaszvir és Paxlovid egyidejű alkalmazása nem javasolt a GPT-[ALAT] emelkedés megnövekedett kockázata miatt, ami a fokozott glecaprevir-expozícióval jár.
Antipszichotikumok	↑klozapin, ↑pimozid	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg a klozapin vagy pimozid emelkedett plazmakoncentrációját okozza, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

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

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C <sub>max</sub> -érték változása)	Klinikai megjegyzések
	↑haloperidol, ↑riszperidon, ↑tioridazin	A ritonavir valószínűleg gátolja a CYP2D6-ot, és ennek következményeként várhatóan emeli a haloperidol, riszperidon és tioridazin koncentrációját. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor ezeket a gyógyszereket az antiretrovirális szerként adott ritonavirral együtt alkalmazzák.
	↑lurazidon	A ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt a lurazidon koncentrációja várhatóan emelkedik. A lurazidonnal való együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑kvetiapin	A ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt a kvetiapin koncentrációja várhatóan emelkedik. A Paxlovid és kvetiapin egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez fokozhatná a kvetiapinhez köthető toxicitást (lásd 4.3 pont).
β <sub>2</sub> -agonista (hosszú hatású)	↑szalmeterol	A ritonavir gátolja a CYP3A4-et, és ennek következtében a szalmeterol plazmakoncentrációjának kifejezett emelkedése várható. Ezért az egyidejű alkalmazás nem javasolt.
Kalciumcsatorna-gátlók	↑amlodipin, ↑diltiazem, ↑nifedipin	A farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként adott ritonavir gátolja a CYP3A4-et, és ennek következtében várhatóan emeli a kalciumcsatorna-gátlók plazmakoncentrációját. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor ezeket a gyógyszereket ritonavirral együtt alkalmazzák.
Endothelin-antagonisták	↑bozentán	A bozentán és ritonavir együttes alkalmazása emelheti a bozentán egyensúlyi állapotban mérhető maximális koncentrációját (C <sub>max</sub> ) és az AUC.
	↑riociguat	A szérumkoncentrációk emelkedhetnek a ritonavir CYP3A-t és P-gp-t gátló hatása miatt. A riociguat és Paxlovid együttes alkalmazása nem javasolt (lásd a riociguat alkalmazási előírását).
Ergot-származékok	↑dihidroergotamin, ↑ergonovin, ↑ergotamin, ↑metilergonovin	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg az ergot-származékok emelkedett plazmakoncentrációját okozza, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
A gyomor-bél rendszer motilitására ható szerek	↑ciszaprid	A ciszaprid emelkedett plazmakoncentrációja. Ennélfogva, fokozza a súlyos arrythmiák kockázatát,

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

Gyógyszercsoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C <sub>max</sub> -érték változása)	Klinikai megjegyzések
		ezért Paxlovid-dal történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Gyógynövény-készítmények	közönséges orbáncfű	A közönséges orbáncfüvet ( <i>Hypericum perforatum</i> ) tartalmazó gyógynövénykészítmények alkalmazásakor fennáll a nirmatrelvir és a ritonavir csökkent plazmakoncentrációjának és csökkent klinikai hatásának kockázata, ezért Paxlovid-dal történő egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok	↑atorvasztatin, fluvasztatin, lovasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin, szimvasztatin	A CYP3A metabolizmusától nagymértékben függő HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok, mint a lovasztatin és szimvasztatin, plazmakoncentrációja a farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként adott ritonavirral történő együttes alkalmazás esetén várhatóan jelentősen emelkedik. Mivel a lovasztatin és szimvasztatin emelkedett koncentrációja a betegeket hajlamosíthatja myopathiák kialakulására, ideértve a rhabdomyolysist, ezen gyógyszerek ritonavirral kombinált alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az atorvasztatin metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A-tól. Míg a rozuvasztatin eliminációja a CYP3A-tól független, ritonavirral történő együttes alkalmazásakor emelkedett rozuvasztatin-expozíciót figyeltek meg. Ezen interakció mechanizmusa nem tisztázott, de talán transzportergátlás következménye lehet. A ritonavir farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként történő adása mellett az atorvasztatin vagy rozuvasztatin lehető legalacsonyabb dózist kell alkalmazni. A pravasztatin és fluvasztatin metabolizmusa független a CYP3A-tól, ezért nem várható kölcsönhatás a ritonavirral. Ha HMG-CoA-reduktáz-inhibitorral történő kezelésre van szükség, a pravasztatin vagy a fluvasztatin alkalmazása javasolt.
Hormonális fogamzásgátló	↓etinil-ösztadiol (40%, 32%)	Az antiretrovirális szerként vagy farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir egyidejű alkalmazása esetén az etinil-ösztadiol csökkent koncentrációja miatt megfontolandó barrier elvű vagy egyéb, nem hormonális fogamzásgátló módszer alkalmazása. A ritonavir



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

<b>Gyógyszercsoport</b>	<b>A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C<sub>max</sub>-érték változása)</b>	<b>Klinikai megjegyzések</b>
		valószínűleg megváltoztatja a méh vérzési profilját, és csökkenti az ösztradiol-tartalmú fogamzásgátlók hatékonyságát.
Immunszuppresszánsok	↑ciklosporin, ↑takrolimusz, ↑everolimusz	A farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként adott ritonavir gátolja a CYP3A4-et, és ennek következtében várhatóan emeli a ciklosporin, takrolimusz vagy everolimusz plazmakoncentrációját. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor ezeket a gyógyszereket ritonavirral együtt alkalmazzák.
Lipidszintet módosító szerek	↑lomitapid	A CYP3A4-inhibitorok növelik a lomitapid-expozíciót, az erős inhibitorok körülbelül 27-szeres expozíciófokozódást okoznak. A ritonavir CYP3A-t gátló hatása miatt a lomitapid koncentrációja várhatóan emelkedik. A Paxlovid és lomitapid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd a lomitapid alkalmazási előírását) (lásd 4.3 pont).
Foszfodiészteráz-(PDE5-) inhibitorok	↑avanafil (13-szoros, 2,4-szeres)	Az avanafil egyidejű alkalmazása Paxlovid-dal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑szildenafilfil (11-szeres, 4-szeres)	Az erectilis dysfunctio kezelésére alkalmazott sildenafilfil és az antiretrovirális szerként vagy farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir elővigyázatossággal adható egyidejűleg, és a sildenafilfil dózisa semmilyen körülmények között nem haladhatja meg a 25 mg-ot 48 órán belül. A sildenafilfil és Paxlovid egyidejű alkalmazása ellenjavallt pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).
	↑tadalafil (124%, ↔)	Az erectilis dysfunctio kezelésére alkalmazott tadalafil és az antiretrovirális szerként vagy farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir elővigyázatossággal, csökkentett, legfeljebb 72 óránként 10 mg-os tadalafil dózissal alkalmazható egyidejűleg, mialatt a mellékhatásokat fokozottan figyelemmel kell kísérni.
	↑vardenafil (49-szeres, 13-szoros)	A vardenafil Paxlovid-dal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

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

<b>Gyógyszercsoport</b>	<b>A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C<sub>max</sub>-érték változása)</b>	<b>Klinikai megjegyzések</b>
Nyugtató- /altatószerek	↑klorazepát, ↑diazepám, ↑esztazolám, ↑flurazepám,	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg a klorazepát, diazepám, esztazolám és flurazepám emelkedett plazmakoncentrációját okozza, ezért ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑szájon át és parenterálisan alkalmazott midazolám	A midazolám nagymértékben metabolizálódik a CYP3A4 által. A Paxlovid-dal történő együttes alkalmazás a midazolám koncentrációjának nagyfokú emelkedéséhez vezethet. A midazolám plazmakoncentrációja várhatóan magasabb a midazolám szájon át történő alkalmazása esetében. Emiatt, a Paxlovid nem adható egyidejűleg szájon át alkalmazott midazolámmal (lásd 4.3 pont), míg a Paxlovid és a parenterálisan alkalmazott midazolám egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. A parenterálisan adott midazolám és egyéb proteázinhibitorok egyidejű alkalmazásából származó adatok arra utalnak, hogy a midazolám plazmakoncentrációja akár 3-4-szeresére is emelkedhet. A Paxlovid és a parenterálisan adott midazolám együttes alkalmazását az intenzív terápiás osztályon vagy hasonló ellátást nyújtani képes helyszínen kell elvégezni, ahol biztosított a beteg szoros klinikai megfigyelése és a megfelelő orvosi ellátás légzésdepresszió és/vagy elhúzódó sedatio előfordulása esetén. A midazolám dózismódosítása mérlegelhető, különösen akkor, ha a beteg több mint egy adag midazolámot kap.
	↑triazolám (> 20-szoros, 87%)	A ritonavirral történő együttes alkalmazás valószínűleg emeli a triazolám plazmakoncentrációját, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↓petidin (62%, 59%), ↑norpetidin metabolit (47%, 87%)	A petidin és ritonavir egyidejű alkalmazása ellenjavallt a metabolit, a norpetidin emelkedett plazmakoncentrációja miatt, amely analgetikus és a központi idegrendszert stimuláló aktivitással is rendelkezik. A norpetidin emelkedett koncentrációja fokozhatja a központi idegrendszerre gyakorolt hatások (pl. görcsrohamok) kockázatát (lásd 4.3 pont).

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

<b>Gyógyszercsoport</b>	<b>A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C<sub>max</sub>-érték változása)</b>	<b>Klinikai megjegyzések</b>
	↑alprazolám (2,5-szeres, ↔)	Az alprazolám metabolizmusa a ritonavir bevezetését követően gátlódik. Elővigyázatosságra van szükség az alprazolám és az antiretrovirális szerként vagy farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir együttes alkalmazásának első néhány napjában, mielőtt az alprazolám metabolizmusának indukciója bekövetkezik.
	↑buspiron	A farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként adott ritonavir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan emeli a buspiron plazmakoncentrációját. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor a buspiron ritonavirral egyidejűleg alkalmazzák.
Altató hatású szerek	↑zolpidem (28%, 22%)	A zolpidem és ritonavir alkalmazható kombináltan a túlzott szedatív hatás szoros monitorozása mellett.
Dohányzásról való leszokást támogató szerek	↓bupropion (22%, 21%)	A bupropiont elsősorban a CYP2B6 metabolizálja. A bupropiont a ritonavir ismételt dózisaival egyidejűleg alkalmazva várhatóan csökken a bupropion koncentrációja. Ezek a hatások a bupropion metabolizmusának indukcióját jelenthetik. Mivel azonban a ritonavirról megállapították, hogy <i>in vitro</i> gátolja a CYP2B6-ot, ezért a bupropion ajánlott dózisének nem szabad túllépni. A ritonavir hosszú távú alkalmazásával ellentétben, a ritonavir alacsony dózisban, rövid távon adva (naponta kétszer 200 mg 2 napon keresztül) nem mutatott jelentős interakciót a bupropionnal, ami arra utal, hogy a bupropionkoncentráció csökkenése néhány nappal a ritonavirral való együttadás megindítása után kezdődhet.

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

<b>Gyógyszercsoport</b>	<b>A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C<sub>max</sub>-érték változása)</b>	<b>Klinikai megjegyzések</b>
Szteroidok	inhalációs, injekció formájában adott vagy intranasalis flutikazon-propionát, budezonid, triamcinolon	A kortikoszteroidok szisztémás hatásairól, beleértve a Cushing-szindrómát és mellékvese-alulműködést (a kortizol plazmakoncentrációjának 86%-os csökkenését figyelték meg) számoltak be ritonavirt és inhalációs vagy intranasalis flutikazon-propionátot kapó betegeknél; hasonló hatás előfordulhat a CYP3A által metabolizált egyéb kortikoszteroidok, pl. a budezonid és triamcinolon esetében is. Ebből következőleg, az antiretrovirális szerként vagy farmakokinetikai hatásfokozóként adott ritonavir és ezen glükokortikoidok egyidejű alkalmazása nem javasolt, kivéve, ha a kezelés potenciális előnyei meghaladják a szisztémás kortikoszteroidhatás kockázatát. A lokális és szisztémás hatások szoros monitorozása mellett mérlegelni kell a glükokortikoid dózisének csökkentését vagy egy olyan glükokortikoidra való áttérést, amely nem szubsztrátja a CYP3A4-nek (pl. beklometazon). Továbbá, a glükokortikoidok megvonásakor hosszabb ideig tartó, fokozatos dóziscsökkentésre lehet szükség.
	↑dexametazon	A farmakokinetikai hatásfokozóként vagy antiretrovirális szerként adott ritonavir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan emeli a dexametazon plazmakoncentrációját. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor a dexametazont ritonavirral egyidejűleg alkalmazzák.
	↑prednizolon (28%, 9%)	A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt, amikor a prednizolont ritonavirral egyidejűleg alkalmazzák. A prednizolon metabolitjának AUC-értéke a ritonavirral való együttadás után 4 nappal 37%-kal, 14 nap után pedig 28%-kal emelkedett.
Pajzsmirigyhormon-pótló terápia	levotiroxin	A forgalomba hozatalt követően beszámoltak olyan esetekről, amelyek a ritonavirt tartalmazó termékek és a levotiroxin közötti potenciális kölcsönhatásra utalnak. A levotiroxinnal kezelt betegeknél a thyreoidea-stimuláló hormon (TSH) szintjének monitorozása

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

Gyógyszer-csoport	A kategóriába tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C <sub>max</sub> -érték változása)	Klinikai megjegyzések
		szükséges a ritonavir-kezelés megkezdését és/vagy befejezését követően legalább egy hónapig.

Rövidítések: GPT=glutamát-piruvát transzamináz (ALAT); AUC = görbe alatti terület.

#### Más gyógyszerek hatása a nirmatrelvir-ra

Az itraconazol többszöri, szájon át adott 200 mg-os dózisainak a nirmatrelvir-ral történő együttes alkalmazása növelte az AUC<sub>tau</sub> és C<sub>max</sub> értékeket. A nirmatrelvir-hez tartozó AUC<sub>tau</sub> és C<sub>max</sub> korrigált geometriai átlagainak (90%-os CI) aránya sorrendben 138,82% (129,25%, 149,11%), illetve 118,57% (112,50%, 124,97%) voltak, amikor a nirmatrelvir-t/ritonavirt az itraconazol többszöri dózisaival együttesen alkalmazták összehasonlítva a nirmatrelvir/ritonavir önmagában történő alkalmazásával.

A karbamazepin többszöri, szájon át adott 300 mg-os dózisainak a nirmatrelvir-rel történő együttes alkalmazása csökkentette az AUC<sub>végtelen</sub> és C<sub>max</sub> értékeket. A nirmatrelvir-hez tartozó AUC<sub>végtelen</sub> és C<sub>max</sub> korrigált geometriai átlagainak (90%-os CI) aránya sorrendben 44,50 % (90%-os CI: 33,77%, 58,65%), illetve 56,82% (90%-os CI: 47,04%, 68,62%), voltak, a 300 mg nirmatrelvir és 100 mg ritonavir kombinációjának a karbamazepin többszöri dózisaival történő együttes alkalmazását követően, összehasonlítva a nirmatrelvir/ritonavir önmagában történő alkalmazásával.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Fogamzóképes nők

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

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

##### Terhesség

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a Paxlovid terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan.

A patkányokkal és nyulakkal végzett embryofoetalis fejlődési toxicitási vizsgálatok során a nirmatrelvir egyetlen vizsgált dózisa esetén sem tapasztaltak a foetalis morfológiára vagy az embryofoetalis életképességre vonatkozó hatásokat, bár alacsonyabb foetalis testtömeget megfigyeltek nyulak esetén (lásd 5.3 pont).

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

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

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

### Szoptatás

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a Paxlovid szoptató nőknél történő alkalmazására vonatkozóan.

Nem ismert, hogy a nirmatrelvir kiválasztódik-e a humán vagy az állati anyatejbe, illetve nem ismert a szoptatott újszülöttre/csecsemőre gyakorolt hatása, valamint a tejtermelésre gyakorolt hatása sem. Korlátozott mennyiségű publikált adat alapján a ritonavir kimutatható az anyatejben. Nem áll rendelkezésre információ a ritonavir szoptatott újszülöttre/csecsemőre, illetve tejtermelésre gyakorolt hatásairól. Az újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Paxlovid-kezelés alatt, valamint elővigyázatosságból a Paxlovid befejezését követő 7 nap során a szoptatást fel kell függeszteni.

### Termékenység

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

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

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

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az 5 napon keresztül 12 óránként alkalmazott Paxlovid-kezelés (300 mg nirmatrelvir és 100 mg ritonavir kombinációja), valamint az utolsó dózis alkalmazását követő 34 nap során a következők voltak: dysgeusia (5,6%), diarrhoea (3,1%), fejfájás (1,4%) és hányás (1,1%).

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

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

### **2. táblázat: A Paxlovid esetén jelentett mellékhatások**

<b>Szervrendszer</b>	<b>Gyakorisági kategória</b>	<b>Mellékhatások</b>
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Dysgeusia, fejfájás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	Diarrhoea, hányás, hányinger* Hasi fájdalom*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Ritka	Rossz közérzet*

\*A forgalomba hozatalt követően azonosított gyógyszer mellékhatás

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

#### Hatásmechanizmus

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

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

#### Antivirális hatás

A nirmatrelvir a gyógyszerexpozíciót követő 3. napon antivirális hatást mutatott a dNHBE sejtek (primer humán tüdő alveolaris epithelialis sejtvonal) SARS-CoV-2 általi fertőzése ellen (EC<sub>50</sub>: 61,8 nM; EC<sub>90</sub>: 181 nM). A nirmatrelvir sejt kultúrában antivirális aktivitást (az alacsony nanomoláris tartományban ≤ 3-szoros EC<sub>50</sub>-értékekkel az USA-WA1/2020 izolátum értékeihez képest) mutatott az alfa (B.1.1.7), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), lambda (C.37), mü (B.1.621) és omikron (B.1.1.529) variánsokhoz tartozó SARS-CoV-2-izolátumok ellen. A vizsgált variánsok közül a béta (B.1.351) variáns volt a legkevésbé érzékeny, amely körülbelül 3,3-szeres érzékenységsökkenést mutatott az USA-WA1/2020 izolátumhoz képest.

#### *Rezisztencia*

Jelenleg nem áll rendelkezésre információ a SARS-CoV-2 vírus nirmatrelvir-rel szembeni antivirális rezisztenciájával kapcsolatban. A nirmatrelvir-rel szembeni rezisztencia szelekciójának értékelésére irányuló, SARS-CoV-2-vel végzett sejt kultúra- és klinikai vizsgálatok még nem fejeződtek be. Csak *in vitro*, egerhepatitis-vírus (MHV) Mpro proteázával végzett rezisztenciaszelekciós vizsgálat elérhető. A vizsgálat a nirmatrelvir készítmény 4,4–5-szörös érzékenységsökkenését mutatta az MHV-Mpro 5 mutációját (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) hordozó módosult vírusok ellen 10 passzázs után a sejt kultúrában. Ennek jelentősége a SARS-Cov-2 esetében nem ismert.

#### Klinikai hatásosság

A Paxlovid hatásossága az időközi elemzés és az azt támogató EPIC-HR vizsgálat – egy nem hospitalizált, tüneteket mutató, laboratórium által igazoltan SARS-CoV-2-fertőzésben szenvedő felnőtt résztvevők körében végzett, II/III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat – végső elemzésén alapul. A résztvevők 18 évesek vagy annál idősebbek voltak, és a betegség súlyosná válásának szempontjából a következő kockázati tényezők közül legalább 1 fennállt náluk: diabetes, túlsúly (BMI > 25), krónikus tüdőbetegség (beleértve az asthmát), krónikus vesebetegség, aktuális dohányzás, immunszuppresszív betegség vagy immunszuppresszív kezelés, cardiovascularis betegség, hypertonia, sarlósejtes vérszegénység, idegrendszeri fejlődési rendellenességek, aktív daganatos betegség, gyógyszerhez vagy orvostechikai eszközökhöz kötött állapot („technológiai függőség”), vagy pedig legalább 60 éves életkor, függetlenül a társbetegségektől. A vizsgálatba azon résztvevőket

vonták be, akiknél a COVID-19 tünetei  $\leq 5$  napon belül jelentkeztek. A vizsgálatból kizárták azokat a személyeket, akik kórtörténetében korábbi COVID-19-fertőzés vagy -védőoltás szerepelt.

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

Összesen 2246 résztvevőt randomizáltak Paxlovid- vagy placebokezelésre. Kiinduláskor az átlagos életkor 46 év volt, a résztvevők 13%-a 65 éves vagy idősebb volt (3%-uk 75 éves vagy idősebb); 51% volt férfi; 72% fehér bőrű, 5% fekete bőrű, 14% ázsiai és 45% hispán vagy latin-amerikai. A résztvevők 66%-ánál a tünetek a vizsgálati kezelés megkezdése előtt legfeljebb 3 napon belül jelentkeztek; a résztvevők 81%-ának BMI-értéke  $> 25 \text{ kg/m}^2$  volt (37%-uknál a BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ); a résztvevők 12%-a diabetes mellitusban szenvedett; a vizsgált populáció kevesebb mint 1%-a volt immunhiányos, a résztvevők 47%-a a kiinduláskor szerológiailag negatív volt és 51%-a volt szerológiailag pozitív. Az átlagos kiindulási vírusterhelés  $4,63 \log_{10}$  kópia/ml (szórás 2,87) volt; a résztvevők 26%-ánál a kiindulási vírusterhelés  $> 10^7$  (kópia/ml) volt; a résztvevők 6,2%-a kapott, vagy várható volt, hogy kapni fog COVID-19 elleni terápiás mAb-kezelést a randomizáció időpontjában, ezért őket kizárták az mITT és mITT1 elemzési csoportokból. Az elsődleges SARS-CoV-2 variáns mindkét kezelési karon Delta (98%) volt, többnyire 21J kládú (időközi elemzés alapján).

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

Az elsődleges hatásosság meghatározása az mITT populáció 774 alanyának tervezett időközi elemzésén alapult. A becsült kockázatcsökkenés  $-6,3\%$  volt, nem korrigált 95%-os CI-vel  $(-9,0\%, -3,6\%)$  és  $(-10,61\%, -2,02\%)$  95%-os CI-vel a multiplicitással korrigálva. A kétoldalas p-érték  $< 0,0001$  volt, 0,002-es kétoldalas szignifikanciaszint mellett.

A 3. táblázat az elsődleges végpont mITT1 elemzési populációban mért eredményeit ismerteti az összes rendelkezésre álló adatra vonatkozóan a vizsgálat végső befejezésekor.

**3. táblázat: A hatásossági eredmények azon COVID-19-ben szenvedő, nem hospitalizált felnőtteknél, akiket a tünetek megjelenésétől számított 5 napon belül kezeltek, és akik a kiinduláskor nem részesültek COVID-19 monoklonálisantitest-kezelésben (mITT1 elemzési készlet)**

	<b>Paxlovid (N = 1039)</b>	<b>Placebo (N = 1046)</b>
COVID-19-hez kapcsolódó hospitalizáció vagy halálozás bármilyen okból kifolyólag a 28. napig		
n (%)	8 (0,8%)	66 (6,3%)
A placebohoz képest mért csökkenés <sup>a</sup> [95%-os CI], %	$-5,62 (-7,21, -4,03)$	
Bármely okból bekövetkező halál a 28. napig, %	0	12 (1,1%)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum.



**3. táblázat: A hatásossági eredmények azon COVID-19-ben szenvedő, nem hospitalizált felnőtteknél, akiket a tünetek megjelenésétől számított 5 napon belül kezeltek, és akik a kiinduláskor nem részesültek COVID-19 monoklonálisantitest-kezelésben (mITT1 elemzési készlet)**

- a. A 28. napig hospitalizált vagy elhalálozott résztvevők becsült kumulatív arányát minden kezelési csoport esetén a Kaplan–Meier-módszerrel számították ki, ahol a 28. napig nem hospitalizált és nem elhalálozott státuszú alanyokat a vizsgálat abbahagyásakor cenzúrázták.

A becsült kockázatsökkenés  $-5,8\%$  volt  $95\%$ -os CI ( $-7,8\%$ ,  $-3,8\%$ ) mellett azoknál a résztvevőknél, akik a tünetek megjelenésétől számított 3 napon belül kaptak kezelést, és  $-5,2\%$   $95\%$ -os CI mellett ( $-7,9\%$ ,  $-2,5\%$ ) az mITT1 alcsoportban, akik a tünetek megjelenésétől több mint 3 nappal kaptak kezelést.

A végső mITT és mITT2 elemzési populációkban konzisztens eredményeket figyeltek meg. Az mITT elemzési populációban összesen 1379 alany szerepelt. Az események aránya  $5/697$  ( $0,72\%$ ) volt a Paxlovid-csoportban és  $44/682$  ( $6,45\%$ ) volt a placebo csoportban.

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

	<b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b>	<b>Placebo</b>
Betegek száma	N = 1039	N = 1046
Negatív szerológia	n = 487	n = 505
Hospitalizált vagy elhunyt betegek <sup>a</sup> (%) A 28 nap során mért becsült arány [95%-os CI], % A placebohoz képest mért csökkenés [95%-os CI] p-érték	7 (1,4%) 1,47 (0,70, 3,05) -10,25 (-13,28, -7,21) p < 0,0001	58 (11,5%) 11,71 (9,18, 14,89)
Pozitív szerológia	n = 540	n = 528
Hospitalizált vagy elhunyt betegek <sup>a</sup> (%) A 28 nap során mért becsült arány [95%-os CI], % A placebohoz képest mért csökkenés [95%-os CI] p-érték	1 (0,2%) 0,19 (0,03, 1,31) -1,34 (-2,45, -0,23) p = 0,0180	8 (1,5%) 1,52 (0,76, 3,02)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; mITT = módosított beválasztás szerinti populáció. A vizsgálati kezelésekre randomizáltan beosztott valamennyi résztvevő, aki legalább 1 adag vizsgálati kezelést kapott; a kiinduláskor nem kapott még COVID-19 elleni terápiás monoklonális antitest-kezelést, és nem is volt várható, hogy kapni fog; és  $\leq 5$  nappal a COVID-19 tüneteinek megjelenése után már kezelésben részesült.

A szeropozitivitást abban az esetben határozták meg, ha a gazdaszervezet S vagy N vírusfehérjékkel szembeni antitestjeire specifikus szerológiai immunológiai teszt eredménye pozitív volt.

A 2 kezelési csoportban az arányok különbségét, és az adatok normál közelítésén alapuló  $95\%$ -os konfidenciaintervallumát mutatjuk be.

- a. COVID-19-hez köthető hospitalizáció vagy bármilyen okból bekövetkező halál.

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

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

## Gyermekek és serdülők

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

### **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A nirmatrelvir/ritonavir farmakokinetikáját egészséges résztvevőkkel vizsgálták.

A ritonavirt farmakokinetikai hatásfokozóként alkalmazzák a nirmatrelvir mellett, ami a nirmatrelvir magasabb szisztémás koncentrációját eredményezi.

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

#### Felszívódás

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

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

#### *Az étel orális felszívódásra gyakorolt hatása*

A ritonavir-tablettával együtt adott nirmatrelvir szuszpenziós készítmény magas zsírtartalmú étkezés során történő alkalmazását követően a nirmatrelvir-expozíció mérsékelten (az átlagos  $C_{\max}$  körülbelül 15%-kal, az átlagos  $AUC_{\text{utolsó}}$  1,6%-kal) emelkedett az éhomi állapotokhoz képest.

#### Eloszlás

A nirmatrelvir fehérjekötődése humán plazmában körülbelül 69%-os.

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

#### Biotranszformáció

A nirmatrelvir-t ritonavir egyidejű alkalmazása nélkül értékelő *in vitro* vizsgálatok alapján a nirmatrelvir-t elsősorban a CYP3A4 enzim metabolizálja. *In vitro* a nirmatrelvir nem gátolja reverzibilisen a CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 és CYP1A2 enzimeket klinikailag releváns koncentrációkban alkalmazva. A nirmatrelvir nem indukálószer vagy szubsztrátja más CYP-enzimeknek, kivéve a CYP3A enzimet, amelynek a nirmatrelvir/ritonavir egy inhibitora. A nirmatrelvir ritonavirrel történő együttes alkalmazása gátolja a nirmatrelvir metabolizmusát. A plazmában az egyetlen megfigyelt, gyógyszerhez köthető entitás a változatlan nirmatrelvir volt. A székletben és a vizeletben kisebb oxidatív metabolitokat figyeltek meg.

Humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a citokróm P450 3A (CYP3A) a ritonavir metabolizmusában szerepet játszó fő izoforma, a CYP2D6 azonban szintén hozzájárul az M–2 oxidációs metabolit kialakulásához.

A ritonavir kis dózisban jelentős hatást gyakorol más proteázinhibitorok (és más, a CYP3A4 által metabolizált készítmények) farmakokinetikájára, más proteázinhibitorok pedig befolyásolhatják a ritonavir farmakokinetikáját.

### Elimináció

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

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

### Különleges betegcsoportok

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

#### *Rasszok és etnikai csoportok*

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

#### *Károsodott veseműködésű betegek*

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

#### *Károsodott májműködésű betegek*

A nirmatrelvir PK-értéke közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem különbözött szignifikánsan a májkárosodásban nem szenvedő egészséges kontrollokhoz képest. A közepesen súlyos májkárosodást (teszt) a normál májfunkcióhoz hasonlítva (referencia) a nirmatrelvir AUC<sub>inf</sub>- és  $C_{max}$ -értékek korrigált geometriai átlagának aránya (90%-os CI) 98,78% (70,65%, 138,12%), illetve 101,96%, (74,20%, 140,11%) volt.

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

### A nirmatrelvir/ritonavir készítménnyel végzett interakciós vizsgálatok

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

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

gátolja a MDR1-et, MATE1-et, OCT1-et és az OATP1B1-et klinikailag releváns koncentrációkban alkalmazva.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

#### Nirmatrelvir

Az ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási vizsgálatok során nem tártak fel a nirmatrelvir által jelentett kockázatokat. Patkányokkal végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg a fertilitásra, embryofoetalis fejlődésre vagy a pre- és posztnatális fejlődésre gyakorolt nemkívánatos hatásokat. Egy vemhes nyulakkal végzett vizsgálat során a foetalis testtömeg nemkívánatos csökkenését figyelték meg, jelentős anyai toxicitás jelei nélkül. A szisztémás expozíció (AUC<sub>24</sub>) nyulaknál a foetalis testtömegre gyakorolt nemkívánatos hatás nélkül alkalmazható maximális dózis mellett körülbelül 3-szorosa volt a Paxlovid ajánlott terápiás dóziséval embereknél elért expozíciónak.

A nirmatrelvir esetén nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

#### Ritonavir

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

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

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

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Nirmatrelvir filmtabletta

Tablettamag:

Mikrokristályos cellulóz

Laktóz-monohidrát

Kroszkarmellóz-nátrium

Kolloid szilícium-dioxid

Nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat:  
Hidroxipropil-metilcellulóz (E464)  
Titán-dioxid (E171)  
Polietilén-glikol (E1521)  
Vörös vas-oxid (E172)

#### Ritonavir filmtabletta

Tablettamag:  
Kopovidon  
Szorbitán-laurát  
Vízmentes, koloid szilícium-dioxid (E551)  
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát  
Nátrium-sztearil-fumarát

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

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

18 hónap.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Hűtőszekrényben nem tárolható és nem fagyasztható!

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

30 tablettá OPA/A1/PVC buboréksomagolási egységekben.

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

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

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

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

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1625/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

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

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Németország

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Írország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A MAH kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;



- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14. –a cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
Az ellenőrzési stratégia leírásának javítása és a konzisztens szennyeződési profil megerősítése érdekében további részleteket kell feltüntetni a kereskedelmi értékesítésre szánt nirmatrelvir hatóanyag javasolt gyártási folyamatába.	2022.06.30.
A termék teljes életciklusa során a szennyeződések átfogó ellenőrzésének biztosítása érdekében a nirmatrelvir hatóanyag ellenőrzésére és tisztaságvizsgálatára használt HPLC módszer teljes validációs adataira vonatkozó ellenőrzési stratégiát a szennyeződések és a hatóanyag tekintetében teljeskörűen meg kell határozni.	2022.06.30.
A termék teljes életciklusa során a szennyeződések átfogó ellenőrzésének biztosítása érdekében meg kell adni a vizsgálati és a szennyeződésvizsgálat HPLC-módszerére, valamint a nirmatrelvir hatóanyag ellenőrzésére használt maradék oldószerre vonatkozó teljes körű validálási adatokat.	2022.06.30.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

PAXLOVID 150 mg + 100 mg filmtabletta  
Nirmatrelvir + ritonavir

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg nirmatrelvir-t tartalmaz minden rózsaszín filmtabletta.  
100 mg ritonavirt tartalmaz minden fehér színű filmtabletta

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.  
További információért lásd a betegájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 db filmtabletta (20 db nirmatrelvir-tabletta + 10 db ritonavir-tabletta)

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Olvassa le a QR-kódot az országának megfelelő nyelvű kísérőiratokért.  
URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.  
Hűtőszekrényben nem tárolható és nem fagyasztható!

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1625/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

paxlovid

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

PAXLOVID  
nirmatrelvir 150 mg tableta  
ritonavir 100 mg tableta

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Pfizer (logó)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Paxlovid 150 mg + 100 mg filmtabletta nirmatrelvir + ritonavir

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Paxlovid és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Paxlovid szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Paxlovid-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Paxlovid-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Paxlovid és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Paxlovid két hatóanyaga a nirmatrelvir és a ritonavir, két különböző tablettában. A Paxlovid egy vírusellenes gyógyszer, amely olyan COVID-19-ben szenvedő felnőttek kezelésére szolgál, akiknél nincs szükség kiegészítő oxigénterápiára, és akiknél fokozott a COVID-19 súlyossá válásának kockázata.

A COVID-19-et egy koronavírus nevű vírus okozza. A Paxlovid megállítja a vírus sejteken belüli szaporodását, ezáltal leállítva a vírus szervezetben belüli terjedését is. Ez segítheti a szervezetet a vírusfertőzés leküzdésében, így megelőzheti, hogy Önnél súlyos betegség alakuljon ki.

Ha tünetei 5 nap elteltével rosszabbodnak vagy nem enyhülnek, forduljon kezelőorvosához.

#### 2. Tudnivalók a Paxlovid szedése előtt

##### Ne szedje a Paxlovid-ot:

- ha allergiás a nirmatrelvir-re, ritonavirre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szedi az alábbi gyógyszerek bármelyikét. A Paxlovid következő gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása súlyos vagy életveszélyes mellékhatásokat okozhat, vagy befolyásolhatja a Paxlovid hatását:
  - alfuzozin (prosztatamegnagyobbodás tüneteinek kezelésére szolgál),
  - petidin, propoxifén (fájdalomcsillapításra szolgáló gyógyszerek),
  - ranolazin (krónikus mellkasi fájdalom [angina] kezelésére használják),
  - neratinib, venetoklax (daganatok kezelésére szolgáló gyógyszerek),



- amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin (szívbetegségek és a szabálytalan szívverés kezelésére használt gyógyszerek),
- fuzidinsav, rifampicin (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin (görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszerek),
- kolchicin (köszvény kezelésére használják),
- asztemizol, terfenadin (allergia kezelésére szolgáló gyógyszerek),
- lurazidon (skizofrénia kezelésére szolgál),
- pimozid, klopazin, kvetiapin (skizofrénia, bipoláris zavar, súlyos depresszió és kóros gondolatok és érzések kezelésére szolgáló gyógyszerek),
- dihidroergotamin és ergotamin (migrén kezelésére használt gyógyszerek),
- ergonovin és metilergonovin (szülés, spontán vetélés vagy terhességmegszakítás után fellépő túlzott vérzés megállítására szolgál),
- ciszaprid (bizonyos gyomorproblémák enyhítésére szolgáló gyógyszer),
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) (depresszió és szorongás kezelésére szolgáló gyógynövénykészítmény),
- lovasztatin, szimvasztatin, lomitapid (a vér koleszterinszintjének csökkentésére szolgál),
- avanafil, vardenafil (merevedési zavar [más néven impotencia] kezelésére használt gyógyszerek),
- szildenafil, amelyet a tüdőbeli magas vérnyomás (pulmonális artériás hipertónia) kezelésére alkalmaznak,
- szájon át szedett klorazepát, diazepam, eszazolám, flurazepam, triazolám, midazolám (szorongás és/vagy alvászavar enyhítésére használt gyógyszerek).

## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

### **Májbetegség**

Mondja el kezelőorvosának, ha májbetegség állt vagy áll fenn Önnél. Ritonavirt kapó betegeknél előfordultak a májenzimek rendellenességei, májgyulladás és sárgaság.

### **Vesebetegség**

Mondja el kezelőorvosának, ha vesebetegség állt vagy áll fenn Önnél.

### **HIV-1-rezisztencia kialakulásának kockázata**

Ha kezeletlen vagy nem kontrollált HIV-fertőzése van, a Paxlovid egyes HIV-gyógyszerek hatásának csökkenését okozhatja a jövőben.

### **Gyermekek és serdülők**

Ne adja a Paxlovid-ot 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek, mivel ebben a korcsoportban a Paxlovid-dal nem végeztek vizsgálatokat.

### **Egyéb gyógyszerek és a Paxlovid**

Vannak egyéb gyógyszerek is, amelyek nem alkalmazhatók a Paxlovid-dal egyidejűleg. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- Daganatok kezelésére használt gyógyszerek, például afatinib, abemaciclib, apalutamid, ceritinib, dazatinib, enkorafenib, fosztamatatinib, ibrutinib, nilotinib, vinblasztin és vinkrisztin,
- vérhígító gyógyszerek (antikoagulánsok), például warfarin, rivaroxaban, vorapaxar,
- görcsök kezelésére használt gyógyszerek, például divalproex, lamotrigin,
- dohányzástól való leszokást támogató gyógyszerek, például bupropion,
- allergia kezelésére használt gyógyszerek, például a fexofenadin és a loratadin,
- gombás fertőzések kezelésére használt gyógyszerek (antifungális szerek), például itrakonazol és vorikonazol,
- a Cushing-szindróma kezelésére használt gyógyszerek (ekkor a szervezet a normálisnál több kortizolt állít elő), például ketokonazol tabletták,
- HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszerek, például efavirenz, maravirok, raltegravir és zidovudin,

- fertőzések kezelésére használt gyógyszerek (például antibiotikumok és antimikobakteriális szerek), mint például az atovakon, fuzidinsav, klaritromicin, eritromicin, bedakvilin, rifabutin, delamanid és szulfametoxazol/trimetoprim,
- mentális vagy hangulati rendellenességek kezelésére használt gyógyszerek, például haloperidol, riszperidon és tioridazin,
- a tüdőt ellátó erek magas vérnyomásának kezelésére használt gyógyszerek, például bozentán és riociguat,
- magas vérnyomás (hipertónia) kezelésére használt gyógyszerek, például amlodipin, diltiazem és nifedipin,
- szívbetegségek és a szabálytalan szívverés kezelésére használt gyógyszerek, például digoxin,
- a hepatitis C-vírus-fertőzés kezelésére használt gyógyszerek, például a glecaprevir/pibrentasvir,
- a vér koleszterinszintjének csökkentésére használt gyógyszerek, például atorvasztatin, fluvasztatin, pravasztatin és rozuvasztatin,
- az immunrendszer elnyomására használt gyógyszerek, például ciklosporin, takrolimusz és everolimusz,
- súlyos fájdalom kezelésére használt gyógyszerek, például morfin, fentanil, metadon, buprenorfin, norbuprenorfin, más morfinszerű gyógyszerek és piroxikám,
- nyugtatóként és altatószerként használt gyógyszerek, például alprazolám, buspiron és zolpidem,
- szteroidok, beleértve a gyulladások kezelésére használt kortikoszteroidokat, mint például a betametazon, budezonid, ciklezonid, dexametazon, flutikazon, prednizolon, metilprednizolon, mometazon, prednizon és triamcinolon,
- asztma és egyéb tüdőproblémák, például krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésére szolgáló gyógyszerek, például szalmeterol és teofillin,
- depresszió kezelésére használt gyógyszerek, például amitriptilin, fluoxetin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin és dezipramin,
- a merevedési zavar (más néven impotencia) kezelésére használt gyógyszerek, például szildenafil és tadalafil,
- pajzsmirigyhormon pótlására szolgáló gyógyszerek, például levotiroxin,
- a következő egyéb speciális gyógyszerek bármelyike:
  - etinil-ösztradiolt tartalmazó fogamzásgátló, szájon át vagy tapasz formájában alkalmazva, terhesség megelőzésére,
  - midazolám injekció (nyugtatóként [egy éber, de nagyon ellazult, nyugodt vagy álmos állapot elérésére orvosi vizsgálatok vagy eljárások során] vagy érzéstelenítésre használva).

Sok gyógyszer lép kölcsönhatásba a Paxlovid-dal. **Vezessen listát a gyógyszereiről, hogy megmutathassa azokat kezelőorvosának és gyógyszerészének.** Ne kezdjen el új gyógyszert szedni anélkül, hogy ezt megbeszélte volna kezelőorvosával. Kezelőorvosa tudja megmondani, hogy biztonságos-e a Paxlovid más gyógyszerekkel történő együttes szedése.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nem áll rendelkezésre elegendő információ annak megállapítására, hogy a Paxlovid alkalmazása biztonságos-e a terhesség alatt. Ha Ön terhes, akkor nem javasolt a Paxlovid alkalmazása, kivéve ha az Ön klinikai állapota szükségessé teszi ezt a kezelést. A Paxlovid szedése alatt, valamint elővigyázatosságból a kezelés befejezését követően 7 napig ajánlott tartózkodni a nemi élettől vagy fogamzásgátlást kell alkalmazni. Ha Ön szájon át szedhető hormonális fogamzásgátlót használ, óvszer vagy más nem hormonális fogamzásgátló módszer használata javasolt, mivel a Paxlovid alkalmazása csökkentheti a kombinált hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a fogamzásgátló intézkedések szükséges módosításának időtartamáról.

Nem áll rendelkezésre információ a Paxlovid szoptatás alatt történő alkalmazásáról. A Paxlovid-kezelés alatt, valamint elővigyázatosságból a Paxlovid befejezését követő 7 nap során nem szabad szoptatnia.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
A Paxlovid várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **A Paxlovid laktózt tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

#### **A Paxlovid nátriumot tartalmaz**

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

### **3. Hogyan kell szedni a Paxlovid-ot?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Paxlovid 2 gyógyszerből áll: nirmatrelvir-ből és ritonavirból. Az ajánlott adag 2 tablettá nirmatrelvir (rózsaszín tablettá), együtt bevéve 1 tablettá ritonavirral (fehér színű tablettá), naponta kétszer (reggel és este), szájon át szedve.

A kezelés 5 napig tart. Minden alkalommal vegye be egyszerre mind a 3 tablettát.

Ha Önnek vesebetegsége van, a Paxlovid megfelelő adagjával kapcsolatban beszéljen kezelőorvosával.

A tablettákat egészben nyelje le. A tablettákat nem szabad szétrágni, összetörni vagy összezúzni. A Paxlovid bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül.

#### **Ha az előírtnál több Paxlovid-ot vett be**

Ha túl sok Paxlovid-ot vett be, azonnal hívja a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Paxlovid-ot**

Ha kihagyta a Paxlovid egy adagját a szokásos bevételi időponttól számított 8 órán belül, vegye be, amint eszébe jut. Ha több mint 8 óra eltelt a kihagyott adag bevételi időpontjától, ne vegye be a kihagyott adagot, és vegye be a következő adagot a szokásos időpontban. Ne vegyen be kétszeres adag Paxlovid-ot egyszerre.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Paxlovid szedését**

Még ha jobban is érzi magát, ne hagyja abba a Paxlovid szedését anélkül, hogy ezt megbeszélne kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Gyakori:** 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Hasmenés
- Hányás
- Hányinger
- Megváltozott ízérzékelés
- Fejfájás

**Nem gyakori:** 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- Hasi fájdalom

**Ritka:** 1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- Általános rossz közérzet

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Paxlovid-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagolási egységen feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható, és nem fagyasztható!

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Paxlovid?**

- A készítmény hatóanyagai a nirmatrelvir és a ritonavir.
  - Minden rózsaszín nirmatrelvir filmtabletta 150 mg nirmatrelvir-t tartalmaz.
  - Minden fehér színű ritonavir filmtabletta 100 mg ritonavirt tartalmaz.
- A nirmatrelvir tabletták egyéb összetevői: mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát (lásd 2. pont, „A Paxlovid laktózt tartalmaz”), kroszkarmellóz-nátrium, kolloid szilícium-dioxid és nátrium-sztearil-fumarát (lásd 2. pont, „A Paxlovid nátriumot tartalmaz”). A filmbevonat összetevői: hidroxipropil-metilcellulóz, titánium-dioxid, polietilén-glikol és vörös vas-oxid.
- A ritonavir tabletták egyéb összetevői: kopovidon, szorbitán-laurát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, nátrium-sztearil-fumarát. A filmbevonat összetevői: hipromellóz, titánium-dioxid, makrogol, hidroxipropil-cellulóz, talkum, vízmentes kolloid szilícium-dioxid és poliszorbát 80.

### **Milyen a Paxlovid külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Paxlovid filmtabletta 5 db, egy-egy napra elegendő adagot tartalmazó gyógyszeradagoló lapot (összesen 30 tablettát) tartalmazó kartondobozban kerül forgalomba.

Minden napi adagot tartalmazó buboréksomagolási egység 4 db nirmatrelvir-tablettát (150 mg darabonként) és 2 db ritonavir-tablettát (100 mg darabonként) tartalmaz, és jelzi, hogy melyik tablettát kell reggel, és melyiket kell este bevenni (nap és hold ábrák).

A nirmatrelvir 150 mg filmtabletta rózsaszín, ovális alakú tablettá, egyik oldalán „PFE”, a másik oldalán „3CL” mélynyomattal ellátva.

A ritonavir 100 mg filmtabletta fehér-törtfehér színű, kapszula alakú tablettá, egyik oldalán „H”, a másik oldalán „R9” mélynyomattal ellátva.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Németország

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

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

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

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

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 6785800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Olvassa le a kódot egy mobileszközzel, hogy hozzáférjen a betegtájékoztató különböző nyelvű verzióihoz.



URL-cím: <https://pfi.sr/c19oralrx>

### **Egyéb információforrások**

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

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.