KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAXLOVID® 150 mg/100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir pembe film kaplı tablet, 150 mg nirmatrelvir içerir.

Her bir beyaz film kaplı tablet, 100 mg ritonavir içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

Her bir pembe 150 mg film kaplı nirmatrelvir tablet, 22,5 mg kroskarmelloz sodyum, 15 mg sodyum stearil fumarat, 176 mg laktoz (sığır kaynaklı) içerir.

Her bir beyaz 100 mg film kaplı ritonavir tablet, 6,15 mg sodyum stearil fumarat içerir.

3. FARMASÖTİK FORM

Nirmatrelvir

Film kaplı tablet (tablet).
Pembe renkli, oval, bir tarafında "PFE" ve diğer tarafında "3CL" baskılı.

Ritonavir

Film kaplı tablet (tablet).

Beyaz ila kirli beyaz renkte, kapsül şeklinde, bir tarafında "H" ve diğer tarafında "R9" baskılı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PAXLOVID, oksijen desteği gerektirmeyen ve şiddetli COVID 19'a ilerleme riski yüksek olan yetişkinlerde koronavirüs hastalığı 2019'un (COVID-19) tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, 300 mg nirmatrelvir (iki adet 150 mg tablet) ve 100 mg ritonavir (bir adet 100 mg tablet) olup 5 gün boyunca 12 saatte bir oral yoldan birlikte alınır. PAXLOVID, COVID-19 tanısı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede ve belirtilerin başlangıcından sonraki 5 gün içinde uygulanmalıdır. Hastanın, PAXLOVID ile tedaviye başladıktan sonra şiddetli veya kritik COVID-19 nedeniyle hastaneye yatması gerekse dahi 5 günlük tedavi kürünün tamamlanması önerilir.

Hasta, normalde PAXLOVID aldığı zamandan sonraki 8 saat içinde bir dozu kaçırırsa, hasta bu dozu mümkün olan en kısa sürede almalı ve normal dozlama programına devam etmelidir. Hasta, bir dozu 8 saatten fazla bir süreyle kaçırdıysa, hasta atlanan dozu almamalıdır ve bunun yerine sonraki dozu normal planlanan zamanda almalıdır. Hasta, atlanan bir dozu telafi etmek için dozu iki katına çıkarmamalıdır.

Uygulama şekli:

Oral (ağız yoluyla) kullanıma yöneliktir.

Nirmatrelvir, ritonavir ile birlikte uygulanmalıdır. Nirmatrelvirin ritonavir ile doğru şekilde birlikte uygulanmaması, bu etkin maddenin istenen terapötik etkiyi elde etmek için yetersiz plazma seviyeleriyle sonuçlanacaktır.

PAXLOVID yiyeceklerle birlikte veya ayrı olarak alınabilir (bkz. Bölüm 5.2). Şu anda herhangi bir veri mevcut olmadığından, tabletler bütün olarak yutulmalı ve çiğnenmemeli, kırılmamalı ya da ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (eGFR ≥60 ila <90 mL/dk.). Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR ≥30 ila <60 mL/dk.), aşırı maruziyeti önlemek için 5 gün boyunca her 12 saatte bir PAXLOVID dozu, 150 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir değerine azaltılmalıdır (bu doz ayarlaması klinik olarak test edilmemiştir). PAXLOVID, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır [hemodiyaliz alan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastaları dahil olmak üzere eGFR<30 mL/dk.] (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için özel dikkat
Günlük blister, standart dozda günlük uygulamaya karşılık gelen her biri iki nirmatrelvir tableti ve bir ritonavir tableti içeren iki ayrı parçayı içerir.
Bu nedenle, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar 12 saatte bir ritonavir tableti ile birlikte yalnızca bir nirmatrelvir tabletinin alınması gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif (Child Pugh Sınıf A) veya orta derecede (Child-Pugh Sınıf B) karaciğer yetmezliği olan hastalar için PAXLOVID'e ilişkin doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli (Child-Pugh Sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda PAXLOVID kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
On sekiz yaş altı hastalarda PAXLOVID'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. PAXLOVID'in on sekiz yaş altı hastalarda kullanılması ile ilgili bir endikasyon yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
PAXLOVID, on sekiz yaş ve üstü bireylerde endikedir.

Ritonavir veya kobisistat içeren rejimle eş zamanlı tedavi:
PAXLOVID için doz ayarlaması gerekli değildir. Ritonavir veya kobisistat içeren rejim alan insan immün yetmezlik virüsü (HIV) veya hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu tanısı konan hastalar, tedavilerine belirtildiği şekilde devam etmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

PAXLOVID, etkin maddelere ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

Aşağıda listelenen müstahzarlar bir kılavuz niteliğindedir ve PAXLOVID ile kontrendike olan tüm olası müstahzarların kapsamlı bir listesi olarak kabul edilmez.

Klirens için CYP3A'ya yüksek seviyede bağımlı olan ve yüksek plazma konsantrasyonlarının ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyonlarla ilişkili olduğu müstahzarlar:

- $Alfa_1$-adrenoreseptör antagonisti: alfuzosin
- Antianjinal: ranolazin
- Antiaritmik: dronedaron, propafenon, kinidin
- Antikanser ilaçları: neratinib, venetoklaks
- Antigut: kolşisin
- Antihistaminikler: terfenadin
- Antipsikotikler/nöroleptikler: lurasidon, pimozid, ketiapin
- İyi huylu prostat hiperplazisi müstahzarları: silodosin
- Kardiyovasküler müstahzarlar: eplerenon, ivabradin
- Ergo türevleri: dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin
- Gastrointestinal motilite ajanları: sisaprid
- İmmünosüpresanlar: voklosporin
- Lipit modifiye edici ajanlar:
  - HMG Co-A redüktaz inhibitörleri: lovastatin, simvastatin
  - Mikrozomal trigliserit transfer proteini (MTTP) inhibitörü: lomitapid
- Migren müstahzarları: eletriptan
- Mineralokortikoid reseptörü antagonistleri: finerenon
- Nöropsikiyatrik ajanlar: kariprazin
- Opioid antagonistleri: naloksegol
- PDE5 inhibitörü: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil

- Sedatif/hipnotik maddeler: klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam ve triazolam
- Vazopressin reseptörü antagonistleri: tolvaptan

Anlamlı derecede azalmış nirmatrelvir/ritonavir plazma konsantrasyonlarının virolojik yanıt kaybı ve olası direnç potansiyeliyle ilişkili olabileceği potent CYP3A indükleyicileri olan müstahzarlar:

- Antibiyotikler: rifampisin, rifapentin
- Antikanser ilaçlar: apalutamid, enzalutamid
- Antikonvülsanlar: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon
- Kistik fibrozis transmembran iletkenlik regülatörü güçlendiricileri: lumakaftor/ivakaftor
- Bitkisel ürünler: Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*)

PAXLOVID, yakın zamanda bırakılan CYP3A4 indükleyicisinin gecikmeli ofseti nedeniyle, CYP3A4 indükleyicilerini bıraktıktan hemen sonra başlatılamaz (bkz. Bölüm 4.5).

Yakın zamanda bırakılan CYP3A indükleyicisinin gecikmeli ofseti ve belirtilerin başlangıcından sonraki 5 gün içinde PAXLOVID'i başlatma ihtiyacı dikkate alınarak, PAXLOVID'in başlatılması için yeterli zamanlamanın belirlenmesi açısından multidisipliner bir yaklaşım (ör. doktorlar ve klinik farmakoloji uzmanları dahil) değerlendirilmelidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve özellikleri

Diğer müstahzarlarla etkileşimler nedeniyle ciddi advers reaksiyon riski
Birden fazla eş zamanlı ilaç alan yüksek riskli COVID-19 hastalarında ilaç-ilaç etkileşimlerinin (DDI'lar) yönetimi karmaşık olabilir ve tüm eş zamanlı ilaçlarla etkileşimin yapısının ve büyüklüğünün tam olarak anlaşılmasını gerektirebilir. Belirli hastalarda, özellikle eş zamanlı ilaçlar kesilirse, dozları azaltılırsa veya yan etkilerin izlenmesi gerekiyorsa DDI'ların yönetimi için multidisipliner bir yaklaşım (ör. doktorlar ve klinik farmakoloji uzmanları dahil edilerek) değerlendirilmelidir.

PAXLOVID'in diğer müstahzarlar üzerindeki etkileri
CYP3A tarafından metabolize edilen müstahzarlar alan hastalarda bir CYP3A inhibitörü olan PAXLOVID'in başlatılması veya zaten PAXLOVID almakta olan hastalarda CYP3A tarafından metabolize edilen müstahzarların başlatılması, CYP3A tarafından metabolize edilen müstahzarların plazma konsantrasyonlarını artırabilir (bkz. Bölüm 4.5).

PAXLOVID'in kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörleriyle birlikte uygulanması
PAXLOVID'in kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörleriyle birlikte uygulanması kompleks bir durumdur. Bu uygulamanın yönetiminde immünosüpresan kan konsantrasyonlarının yakından takibi ve gerekli doz ayarlamalarının yapılabilmesi için multidisipliner bir grubun (örneğin, doktorlar, immünsüpresif tedavi uzmanları ve/veya klinik farmakoloji uzmanlarının dahil olduğu) konsültasyonu gereklidir (bkz. Bölüm 4.5).

Diğer müstahzarların PAXLOVID üzerindeki etkileri
CYP3A'yı inhibe eden veya indükleyen müstahzarların başlatılması, PAXLOVID konsantrasyonlarını sırasıyla artırabilir veya azaltabilir.

Bu etkileşimler şunlara yol açabilir:

- Eş zamanlı müstahzarların daha yüksek maruziyetlerinden kaynaklanan ciddi, yaşamı tehdit eden veya ölümcül olaylarla klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar.
- Daha yüksek PAXLOVID maruziyetlerinden kaynaklanan klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar.
- PAXLOVID'in terapötik etkisinin kaybı ve olası viral direnç gelişimi.

Nirmatrelvir/ritonavir ile eş zamanlı uygulanması kontrendike olan müstahzarlar için ve diğer müstahzarlarla potansiyel olarak anlamlı etkileşimler için bkz. Tablo 1 (bkz. Bölüm 4.5). PAXLOVID tedavisi öncesinde ve esnasında diğer müstahzarlarla etkileşim potansiyeli değerlendirilmelidir; eş zamanlı uygulanan müstahzarlar, PAXLOVID tedavisi esnasında incelenmeli ve hasta, eş zamanlı müstahzarlarla ilişkili advers reaksiyonlar bakımından izlenmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları
PAXLOVID ile anafilaksi, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve ciddi cilt reaksiyonları (toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu dahil) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Klinik açıdan anlamlı bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun veya anafilaksinin belirti ve bulguları oluşursa, derhal PAXLOVID'i kesiniz ve uygun ilaçları ve/veya destekleyici bakımı başlatınız.

Şiddetli böbrek yetmezliği
Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için (Son dönem böbrek yetmezliği hastaları dahil) klinik veri yoktur. Farmakokinetik verilere dayanarak (bkz. Bölüm 5.2) şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda PAXLOVID kullanımı, potansiyel toksisiteyle aşırı maruziyete yol açabilir. Bu aşamada doz ayarlaması açısından öneri verilememektedir ve özel araştırmalar yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR<30 mL/dk., hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalar dahil) PAXLOVID kullanılmamalıdır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği
Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle bu hasta grubu için farmakokinetik ve klinik veri mevcut değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda PAXLOVID kullanılmamalıdır.

Hepatotoksisite
Ritonavir alan hastalarda karaciğer transaminaz artışları, klinik hepatit ve sarılık meydana gelmiştir. Bu nedenle, önceden var olan karaciğer hastalıkları, karaciğer enzimi anormallikleri veya hepatiti olan hastalara PAXLOVID uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Kan basıncında artış
PAXLOVID ile tedavi sırasında, genelde ciddi olmayan ve geçici hipertansiyon vakaları bildirilmiştir. Yaşlı hastaların ciddi hipertansiyon komplikasyonları yaşama riskleri daha yüksek olduğundan kan basıncının düzenli olarak izlenmesi de dahil olmak üzere özel dikkat gösterilmelidir.

HIV-1 direnç geliştirme riski
Nirmatrelvir, ritonavir ile birlikte uygulandığı için kontrol altına alınmamış veya tanı konmamış HIV-1 enfeksiyonu olan kişilerde HIV-1'in HIV proteaz inhibitörlerine direnç geliştirme riski olabilir.

Yardımcı Maddeler
Nirmatrelvir tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Nirmatrelvir ve ritonavir tabletlerin her biri, doz başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer müstahzarların PAXLOVID üzerindeki etkisi

Nirmatrelvir ve ritonavir CYP3A substratlarıdır.

PAXLOVID'in, CYP3A'yı indükleyen müstahzarlar ile birlikte uygulanması, nirmatrelvir ve ritonavir plazma konsantrasyonlarını azaltabilir ve PAXLOVID'in terapötik etkisini azaltabilir. PAXLOVID'in CYP3A4'ü inhibe eden müstahzarla birlikte uygulanması, nirmatrelvir ve ritonavirin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

PAXLOVID'in diğer müstahzarlar üzerindeki etkileri

CYP3A4 substratları olan müstahzarlar
PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir), CYP3A'nın güçlü bir inhibitörüdür ve birincil olarak CYP3A ile metabolize edilen müstahzarların plazma konsantrasyonlarını artırır. Dolayısıyla, nirmatrelvir/ritonavirin klirens için CYP3A'ya yüksek seviyede bağımlı olan ve yüksek plazma konsantrasyonlarının ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden olaylarla ilişkili olduğu müstahzarlarla birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Tablo 1). Potansiyel olarak anlamlı etkileşime yol açabilecek diğer CYP3A4 substratlarının birlikte uygulanması (bkz. Tablo 1), yalnızca faydaların risklerden ağır basması durumunda düşünülmelidir.

CYP2D6 substratları olan müstahzarlar
In vitro çalışmalara dayanarak ritonavir, çeşitli sitokrom P450 (CYP) izoformları için yüksek afiniteye sahiptir ve şu sıra ile oksidasyonu inhibe edebilir: CYP3A4 > CYP2D6. PAXLOVID'in CYP2D6'nın ilaç substratlarıyla birlikte uygulanması, CYP2D6 substrat konsantrasyonunu artırabilir.

P-glikoprotein substratları olan müstahzarlar
PAXLOVID ayrıca P-glikoprotein (P-gp) için yüksek afiniteye sahiptir ve bu taşıyıcıyı inhibe eder; bu nedenle eş zamanlı tedavi durumunda dikkatli olunmalıdır. Güvenlilik ve etkililik için yakın ilaç izlemesi yapılmalıdır ve doz azaltma uygun şekilde ayarlanabilir ya da eş zamanlı uygulamadan kaçınılabilir.

PAXLOVID, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19 ile glukuronidasyon ve oksidasyonu indükleyebilir, dolayısıyla bu yolaklarla metabolize edilen bazı müstahzarların biyotransformasyonunu artırabilir ve bu tür müstahzarların sistemik maruziyetinin azalmasıyla sonuçlanarak, müstahzarların terapötik etkilerini azaltabilir ya da kısaltabilir.

In vitro çalışmalara dayanarak nirmatrelvirin klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda MDR1 ve OATP1B1'i inhibe etme potansiyeli vardır.

PAXLOVID ile yapılan özel ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları, ilaç etkileşimlerinin birincil olarak ritonavirden kaynaklandığını göstermektedir. Bu nedenle, ritonavir ile ilişkili ilaç etkileşimleri PAXLOVID için geçerlidir.

Tablo 1'de listelenen müstahzarlar bir kılavuzdur ve nirmatrelvir/ritonavir ile kontrendike olan veya etkileşime girebilecek tüm olası müstahzarların eksiksiz bir listesi olarak kabul edilmez.

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	**Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)**	**Klinik yorumlar**
$Alfa_1$-adrenoreseptör antagonisti	↑Alfuzosin	Yüksek alfuzosin plazma konsantrasyonları şiddetli hipotansiyona yol açabilir ve bu nedenle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	↑Tamsulosin	Tamsulosin, temel olarak büyük oranda CYP3A4 ve CYP2D6 tarafından metabolize edilir ve her ikisi de ritonavir tarafından inhibe edilir. PAXLOVID ile eş zamanlı kullanmaktan kaçınınız.
Amfetamin türevleri	↑Amfetamin	Bir antiretroviral ilaç olarak önceki kullanımına uygun olarak yüksek dozda uygulanan ritonavirin, CYP2D6'yı inhibe etmesi olasıdır ve sonuç olarak amfetamin ve türevlerinin konsantrasyonlarını artırması beklenir. Bu ilaçlar PAXLOVID ile birlikte uygulandığında yan etkilerin dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.
Analjezikler	↑Buprenorfin (%57, %77)	Buprenorfin ve etkin metabolitinin plazma seviyelerinin artması, opioid toleranslı hastaların popülasyonunda klinik olarak anlamlı farmakodinamik değişikliklere yol açmamıştır. Bu nedenle, ikisi birlikte dozlandığında, buprenorfin dozunun ayarlanması gerekli olmayabilir.
	↑Fentanil, ↑Oksikodon	Ritonavir CYP3A4'ü inhibe eder ve sonuç olarak bu narkotik ağrı kesicilerin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenir. PAXLOVID ile eş zamanlı uygulanması gerekiyorsa, bu narkotik ağrı kesicilerin dozunu azaltmayı düşününüz ve terapötik etkiler ile yan etkileri (solunum depresyonu dahil) yakından izleyiniz. Daha fazla bilgi için her bir ilacın KÜB'üne bakınız.
	↓Metadon (%36, %38)	Farmakokinetik güçlendirici olarak dozlanan ritonavir ile birlikte uygulandığında, glukuronidasyon indüksiyonu nedeniyle daha yüksek metadon dozu gerekli olabilir. Metadon tedavisi alan hastalar, yoksunluk belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
		Hastanın metadon tedavisine verdiği klinik yanıta dayalı olarak doz ayarlaması değerlendirilmelidir.
	↓Morfin	Farmakokinetik güçlendirici olarak dozlanan ritonavir ile birlikte uygulandığında, glukuronidasyon indüksiyonu nedeniyle morfin seviyeleri azalabilir.
	↑Petidin	Birlikte uygulama, opioid etkilerinin artması veya uzamasıyla sonuçlanabilir. Eş zamanlı kullanım gerekiyorsa, petidin dozunu azaltmayı düşününüz. Solunum depresyonu ve sedasyon için izleyiniz.
	↓Piroksikam	PAXLOVID ile CYP2C9 indüksiyonu nedeniyle azalmış piroksikam maruziyeti.
Antianjinal	↑Ranolazin	Ritonavir ile CYP3A'nın inhibisyonu nedeniyle ranolazin konsantrasyonlarının artması beklenir. Ranolazin ile eş zamanlı uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Antiaritmikler	↑Amiodaron ↑Flekainid	Amiodaron veya flekainid maruziyetinde ve dolayısıyla ilişkili advers olaylarda önemli artış riski dikkate alındığında, güvenli bir şekilde rehberlik etmek için multidisipliner konsültasyon alınmadığı sürece birlikte uygulama yapılmamalıdır.
	↑Digoksin	Bu etkileşim, bir farmakokinetik güçlendirici olarak dozlanan ritonavir ile P-gp aracılı digoksin eflaksının değişmesinden kaynaklanabilir. Digoksin ilaç konsantrasyonunun artması beklenir. Mümkünse digoksin seviyelerini ve digoksin güvenliliğini ve etkililiğini izleyiniz.
	↑Disopiramid	Ritonavir, disopiramid plazma konsantrasyonlarını artırabilir, bu da kardiyak aritmiler gibi advers olay riskinde artışa yol açabilir. Dikkatli olunmalıdır ve mümkünse disopiramid için terapötik konsantrasyonun izlenmesi önerilir.

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
	↑Dronedaron, ↑Propafenon, ↑Kinidin	Ritonavir ile birlikte uygulamanın dronedaron, propafenon ve kinidinin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açması olasıdır ve bu nedenle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Antiastmatik	↓Teofilin (%43, %32)	CYP1A2'nin indüksiyonundan ötürü ritonavir ile birlikte uygulandığında daha yüksek dozda teofilin gerekebilir.
Antikanser ilaçları	↑Abemasiklib	Ritonavir ile CYP3A4'ün inhibisyonu nedeniyle serum konsantrasyonları artabilir. Abemasiklib ve PAXLOVID'in birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Bu birlikte uygulamanın kaçınılmaz olduğuna karar verilirse doz ayarlaması önerileri için abemasiklib KÜB'üne bakınız. Abemasiklib ile ilgili AİR'ler açısından izleyiniz.
	↑Afatinib	Ritonavirin Meme Kanseri Direnç Proteini (BCRP) ve akut P-gp'yi inhibe etmesi nedeniyle, serum konsantrasyonları artabilir. EAA ve C_{maks} değerindeki artış derecesi, ritonavir uygulamasının zamanlamasına bağlıdır. PAXLOVID ile afatinib uygulanırken dikkatli olunmalıdır (afatinib KÜB'üne bakınız). Afatinib ile ilişkili AİR'ler açısından izleyiniz.
	↑Apalutamid	Apalutamid, orta ila güçlü bir CYP3A4 indükleyicisidir ve bu, nirmatrelvir/ritonavir maruziyetinin azalmasına ve potansiyel olarak virolojik yanıt kaybına yol açabilir. Buna ek olarak, ritonavir ile birlikte uygulandığında apalutamidin serum konsantrasyonları artabilir, bu da nöbet de dahil olmak üzere ciddi advers olay potansiyeliyle sonuçlanabilir. PAXLOVID'in apalutamid ile eş zamanlı uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	↑Seritinib	Ritonavir ile CYP3A ve P-gp inhibisyonu nedeniyle seritinibin serum konsantrasyonları artabilir. PAXLOVID ile seritinib uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Doz ayarlama önerileri için seritinib KÜB'üne

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
		bakınız. Seritinib ile ilgili AİR'ler açısından izleyiniz.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastin, ↑Vinkristin	Ritonavir ile birlikte uygulandığında serum konsantrasyonları artabilir, bu da daha yüksek advers olay insidansı potansiyeliyle sonuçlanabilir.
	↑Enkorafenib, ↑İvosidenib	Enkorafenib veya ivosidenibin serum konsantrasyonları, ritonavir ile birlikte uygulandığında artabilir ve bu, QT aralığı uzaması gibi ciddi advers olaylar riski de dahil olmak üzere toksisite riskini artırabilir. Enkorafenib veya ivosidenib ile birlikte uygulanmamalıdır. Fayda, riske göre ağır basarsa ve ritonavir kullanılmalıysa, hastalar güvenlilik açısından dikkatle izlenmelidir.
	Enzalutamid	Enzalutamid güçlü bir CYP3A4 indükleyicisidir ve bu durum PAXLOVID maruziyetinin azalmasına, potansiyel virolojik yanıt kaybına ve olası dirence yol açabilir. Enzalutamidin PAXLOVID ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	↑Fostamatinib	Fostamatinib ile ritonavirin birlikte uygulaması, fostamatinib metaboliti R406'nın maruziyetini artırarak hepatotoksisite, nötropeni, hipertansiyon veya ishal gibi dozla ilgili advers olaylarla sonuçlanabilir. Bu tür olayların meydana gelmesi durumunda doz azaltma önerileri için fostamatinib KÜB'üne bakınız.
	↑İbrutinib	İbrutinibin serum konsantrasyonları, ritonavir ile CYP3A inhibisyonu nedeniyle artabilir, bu da tümör lizis sendromu riski de dahil olmak üzere toksisite riskinde artışla sonuçlanabilir. İbrutinib ve ritonavir birlikte uygulanmamalıdır. Fayda, riske göre ağır basarsa ve ritonavir kullanılmalıysa, ibrutinib dozunu 140 mg değerine düşürünüz ve hastayı toksisite açısından yakından takip ediniz.
	↑Neratinib	Ritonavir ile CYP3A4'ün inhibisyonu nedeniyle serum konsantrasyonları artabilir.

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
		Neratinib ile PAXLOVID'in eş zamanlı uygulaması, hepatotoksisite dahil olmak üzere ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden potansiyel reaksiyonlar nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	↑Venetoklaks	Ritonavir ile CYP3A'nın inhibisyonu nedeniyle serum konsantrasyonları artabilir ve bu durum doz başlangıcında ve yükseltme fazı sırasında tümör lizis sendromu riskinde artışa neden olur ve bu nedenle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve venetoklaks KÜB). Yükseltme fazını tamamlayan ve sabit günlük venetoklaks dozu alan hastalar için güçlü CYP3A inhibitörleriyle kullanıldığında, venetoklaks dozunu 100 mg veya altına (veya başka nedenlerle zaten değiştirilmişse en az %75 oranında) azaltınız.
Antikoagülanlar	↑Apiksaban	Kombine P-gp ve güçlü CYP3A4 inhibitörleri, apiksabanın kan seviyelerini ve kanama riskini artırır. Apiksabanın PAXLOVID ile birlikte uygulanması için doz önerileri apiksaban dozuna bağlıdır. Günde iki kez 5 mg veya 10 mg apiksaban dozları için apiksaban dozunu %50 azaltınız. Halihazırda günde iki kez 2,5 mg apiksaban alan hastalarda, PAXLOVID ile birlikte uygulanmasından kaçınınız.
	↑Dabigatran (%94, %133)*	PAXLOVID'in eş zamanlı uygulamasının, dabigatran konsantrasyonlarını artırması ve daha yüksek kanama riskiyle sonuçlanması beklenir. Dabigatran dozunu azaltınız ya da eş zamanlı uygulamadan kaçınınız.
	↑Rivaroksaban (%153, %53)	CYP3A ve P-gp inhibisyonu, artan kanama riskine yol açabilecek şekilde daha yüksek rivaroksaban plazma seviyelerine ve farmakodinamik etkilerine yol açar. Bu nedenle, rivaroksaban alan hastalarda PAXLOVID kullanılması önerilmez.
	Varfarin, ↑↓S-Varfarin (%9, %9), ↓↔R-Varfarin (%33)	Ritonavir ile birlikte uygulandığında CYP1A2 ve CYP2C9 indüksiyonu daha düşük R-varfarin seviyelerine yol açarken, S-varfarin üzerinde çok az

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
		farmakokinetik etki bildirilmiştir. Azalan R-varfarin seviyeleri azalmış antikoagülasyona yol açabilir, bu nedenle varfarin, ritonavir ile birlikte uygulandığında antikoagülasyon parametrelerinin izlenmesi önerilir.
Antikonvülsanlar	Karbamazepin*, Fenobarbital, Fenitoin, Primidon	Karbamazepin, nirmatrelvirin EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %55 ve %43 oranında azaltır. Fenobarbital, fenitoin ve primidon güçlü CYP3A4 indükleyicileridir ve bu, nirmatrelvir ve ritonavir maruziyetinin azalmasına ve potansiyel olarak virolojik yanıt kaybına yol açabilir. PAXLOVID ile karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ve primidonun eş zamanlı uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	↑Klonazepam	PAXLOVID ile birlikte uygulandığında klonazepam için doz azaltma gerekebilir ve klinik izleme önerilir.
	↓Divalproeks, Lamotrijin	Farmakokinetik güçlendirici olarak dozlanan ritonavirin CYP2C9 ile oksidasyonu ve glukuronidasyonu indüklemesi nedeniyle antikonvülsanların plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir. Bu ilaçların ritonavir ile birlikte uygulanması durumunda serum seviyelerinin veya terapötik etkilerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.
Antikortikosteroidler	↑Ketokonazol (3,4 kat, %55)	Ritonavir, ketokonazolün CYP3A aracılı metabolizmasını inhibe eder. Gastrointestinal ve hepatik advers reaksiyonların artan insidansından ötürü ritonavir ile birlikte uygulandığında ketokonazolün dozunun azaltılması düşünülmelidir.
Antidepresanlar	↑Amitriptilin, Fluoksetin, İmipramin, Nortriptilin, Paroksetin, Sertralin	Antiretroviral ilaç olarak önceki kullanımına uygun olarak yüksek dozda uygulanan ritonavirin CYP2D6'yı inhibisyonu olasıdır ve sonuç olarak imipramin, amitriptilin, nortriptilin, fluoksetin, paroksetin veya sertralin konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. Bu ilaçlar antiretroviral ritonavir dozları ile eş zamanlı uygulandığında terapötik ve yan

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
		etkilerin dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.
Antigut	↑Kolşisin	Ritonavir ile birlikte uygulandığında kolşisin konsantrasyonlarının artması beklenmektedir. Kolşisin ve ritonavir ile tedavi gören hastalarda yaşamı tehdit edici ve ölümcül ilaç etkileşimleri bildirilmiştir (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonu). Kolşisinin PAXLOVID ile eş zamanlı uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Anti-HCV	↑Glekaprevir/pibrentasvir	Ritonavir ile P-gp, BCRP ve OATP1B inhibisyonu nedeniyle serum konsantrasyonları artabilir. Glekaprevir/pibrentasvir ve PAXLOVID'in eş zamanlı uygulaması, artmış glekaprevir maruziyetiyle ilgili ALT artışlarının artmış riskinden ötürü önerilmemektedir.
	↑Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir	Ritonavir ile OATP1B'nin inhibisyonu nedeniyle serum konsantrasyonları artabilir. Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve PAXLOVID'in eş zamanlı uygulaması önerilmez. Daha fazla bilgi için sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir KÜB'üne bakınız.
Antihistaminler	↑Feksofenadin	Ritonavir, farmakokinetik güçlendirici olarak uygulandığında P-gp aracılı feksofenadin eflaksını değiştirerek artmış feksofenadin konsantrasyonlarıyla sonuçlanabilir.
	↑Loratadin	Farmakokinetik güçlendirici olarak dozlanan ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesi nedeniyle loratadinin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. Loratadin, ritonavir ile birlikte uygulandığında terapötik ve yan etkilerin dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.
	↑Terfenadin	Terfenadinin plazma konsantrasyonları artar. Bu nedenle, bu ajanla ciddi aritmi

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
		riski artar ve bu nedenle PAXLOVID ile eş zamanlı uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Anti-HIV	↑Biktegravir/ ↔Emtrisitabin/ ↑Tenofovir	Ritonavir, CYP3A'nın inhibisyonu yoluyla biktegravirin plazma konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde artırabilir. Ritonavirin P-gp'nin inhibisyonuyla tenofovir alafenamid emilimini artırması ve dolayısıyla tenofovirin sistemik konsantrasyonunu artırması beklenir.
	↑Efavirenz (%21)	Efavirenz, ritonavir ile birlikte uygulandığında daha yüksek sıklıkta advers reaksiyonlar (ör. sersemlik, mide bulantısı, parestezi) ve laboratuvar anormallikleri (yüksek karaciğer enzimleri) gözlemlenmiştir. Daha fazla bilgi için efavirenz KÜB'üne bakınız.
	↑Maravirok (%161, %28)	Ritonavir, CYP3A'nın inhibisyonunun sonucu olarak maravirokun serum seviyelerini artırır. Maravirok maruziyetini artırmak için ritonavir ile birlikte maravirok uygulanabilir. Daha fazla bilgi için maravirok KÜB'üne bakınız.
	↓Raltegravir (%16, %1)	Ritonavir ve raltegravirin birlikte uygulanması, raltegravir seviyelerinde minör azalmayla sonuçlanır.
	↓Zidovudin (%25, Saptanmadı)	Ritonavir, zidovudin glukuronidasyonunu indükleyerek hafif azalmış zidovudin seviyeleriyle sonuçlanabilir. Doz değişikliği gerektirmeyebilir.
Antienfektifler	↓Atovakuon	Farmakokinetik güçlendirici olarak dozlanan ritonavirin glukuronidasyonu indüklemesi nedeniyle atovakuonun plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir. Atovakuon, ritonavir ile birlikte uygulandığında serum seviyelerinin veya terapötik etkilerin dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.
	↑Bedakilin	Yalnızca ritonavirle yapılan bir etkileşim çalışması mevcut değildir. Bedakilin ile ilişkili advers olay riski nedeniyle birlikte kullanılmamalıdır. Fayda, riske göre ağır basarsa bedakilin ile ritonavirin birlikte uygulanmasında dikkatli olunmalıdır. Daha sık

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
		elektrokardiyogram takibi ve transaminazların daha sık takibi önerilir (bkz. bedakilin KÜB).
	↑Klaritromisin (%77, %31), ↓14-OH klaritromisin metaboliti (%100, %99)	Klaritromisinin geniş terapötik penceresinden dolayı, normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda doz azaltma gerekli olmayacaktır. Günde 1 g'dan yüksek klaritromisin dozları, farmakokinetik güçlendirici olarak dozlanan ritonavir ile birlikte uygulanmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda klaritromisin dozunun azaltılması düşünülmelidir: Kreatinin klirensi 30 ila 60 mL/dk olan hastalarda doz %50 azaltılmalıdır (şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için bkz. Bölüm 4.2).
	Delamanid	Yalnızca ritonavirle yapılan bir etkileşim çalışması mevcut değildir. Sağlıklı gönüllülerde 14 gün boyunca günde iki kez delamanid 100 mg ve günde iki kez 400/100 mg lopinavir/ritonavir uygulanan bir ilaç etkileşim çalışmasında, delamanid metaboliti DM-6705'in maruziyeti %30 artmıştır. DM-6705 ile ilişkili QTc uzaması riskinden ötürü delamanidin ritonavir ile birlikte uygulanması gerekli görülürse, PAXLOVID tedavi döneminin tamamı boyunca çok sık EKG izlemesi yapılması önerilir (bkz. Bölüm 4.4 ve delamanid KÜB).
	↑Eritromisin, ↑İtrakonazol*	İtrakonazol, nirmatrelvirin EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %39 ve %19 oranında artırır. Farmakokinetik güçlendirici olarak dozlanan ritonavir, CYP3A4'ü inhibe eder ve sonuç olarak itrakonazol ile eritromisinin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenir. Eritromisin veya itrakonazol, ritonavir ile birlikte uygulandığında terapötik ve yan etkilerin dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.
	↑Fusidik asit (sistemik yol)	Fusidik asit (sistemik yol) maruziyetinde ve dolayısıyla ilişkili advers olaylarda önemli artış riski

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
		dikkate alındığında, güvenli bir şekilde yönetilmesi için multidisipliner bir konsültasyon elde edilmediği sürece birlikte uygulama kullanılmamalıdır.
	↑Rifabutin (4 kat, 2,5 kat), ↑25-*O*-desasetil rifabutin metaboliti (38 kat, 16 kat)	CYP3A4'ün ritonavir tarafından inhibisyonu nedeniyle rifabutin maruziyetinde bir artış beklenmektedir. Birlikte uygulamayı ve rifabutin dozunun azaltılması ihtiyacını güvenli bir şekilde yönlendirmek için multidisipliner bir gruba danışılması önerilir.
	Rifampisin, Rifapentin	Rifampisin ve rifapentin, güçlü CYP3A4 indükleyicileridir. Bu nedenle nirmatrelvir/ritonavir maruziyetinin azalmasına, potansiyel virolojik yanıtın kaybına ve olası dirence yol açabilir. Rifampisin veya rifapentinin PAXLOVID ile eş zamanlı uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	Sülfametoksazol/trimetoprim	Eş zamanlı ritonavir tedavisi sırasında sülfametoksazol/trimetoprimin doz değişikliğinin gerekli olması beklenmez.
	↓Vorikonazol (%39, %24)	Hastaya yönelik fayda/risk değerlendirmesi vorikonazol kullanımını gerekçelendirmediği taktirde vorikonazol ve farmakokinetik güçlendirici olarak dozlanan ritonavirin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.
Antiparazitik ajan	↓Albendazol	Ritonavir ile indüksiyon sonucu albendazol ve aktif metabolitinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar meydana gelebilir ve bu durum albendazol etkinliğinin azalması riskine yol açabilir. PAXLOVID ile tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra, albendazol doz ayarlaması gerekip gerekmediğinin değerlendirilmesi ve terapötik yanıtın klinik olarak izlenmesi önerilir.

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
Antipsikotikler	↑Klozapin	Klozapin maruziyetinde ve dolayısıyla ilişkili advers olaylarda artış riski dikkate alındığında, güvenli bir şekilde yönetilmesi için multidisipliner bir konsültasyon elde edilmediği sürece birlikte uygulama kullanılmamalıdır.
	↑Haloperidol, ↑Risperidon, ↑Tiyoridazin	Ritonavirin, CYP2D6'yı inhibe etmesi olasıdır ve sonuç olarak haloperidol, risperidon ve tiyoridazinin konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. Bu ilaçlar antiretroviral ritonavir dozları ile eş zamanlı uygulandığında terapötik ve yan etkilerin dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.
	↑Lurasidon	Ritonavir ile CYP3A'nın inhibisyonu nedeniyle lurasidon konsantrasyonlarının artması beklenmektedir. Lurasidon ile eş zamanlı uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	↑Pimozid	Ritonavir ile eş zamanlı uygulamanın pimozidin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açması olasıdır ve bu nedenle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	↑Ketiapin	Ritonavir ile CYP3A'nın inhibisyonu nedeniyle ketiapin konsantrasyonlarının artması beklenmektedir. PAXLOVID ve ketiapinin eş zamanlı olarak uygulanması, ketiapinle ilişkili toksisiteyi artırabileceği için kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
İyi huylu prostat hiperplazisi ilaçları	↑Silodosin	Birlikte uygulama, postüral hipotansiyon potansiyeli nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
β2-agonisti (uzun etkili)	↑Salmeterol	Ritonavir CYP3A4'ü inhibe eder ve sonuç olarak salmeterolün plazma konsantrasyonlarında önemli bir artış olması beklenir ve bu da, QT uzaması, çarpıntı ve sinüs taşikardisi de dahil olmak üzere salmeterol ile ilişkili kardiyovasküler advers olay riskinde artışla sonuçlanır. Bu nedenle, PAXLOVID ile eş zamanlı kullanmaktan kaçınınız.
Kalsiyum kanal antagonistleri	↑Amlodipin, ↑Diltiazem, ↑Felodipin,	Farmakokinetik güçlendirici veya bir antiretroviral ilaç olarak dozlanan ritonavirin CYP3A4'ü inhibe etmesi

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
	↑Nikardipin, ↑Nifedipin, ↑Verapamil	sonucunda kalsiyum kanal antagonistlerinin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenir. PAXLOVID ile birlikte uygulama durumunda, kalsiyum kanal antagonisti dozunun azaltılması veya geçici olarak kesilmesi gibi ilaç etkileşiminin en uygun şekilde yönetilmesi için multidisipliner bir ekibin konsultasyonu önerilir. Ayrıca birlikte kullanım söz konusuysa, hastalar eş zamanlı tedavi süresince terapötik ve advers etkiler açısından dikkatle izlenmelidir. Daha fazla bilgi için ilgili kalsiyum kanal antagonisti ürünün Kısa Ürün Bilgisi (KÜB) dokümanlarına başvurulmalıdır.
	↑Lerkanidipin	Lerkanidipin maruziyetinde ve dolayısıyla ilgili advers olaylarda önemli artış riski göz önüne alındığında, güvenli bir şekilde yönlendirmek için multidisipliner bir konsültasyon alınmadıkça birlikte uygulanmamalıdır.
Kardiyovasküler ajanlar	↑Aliskiren	PAXLOVID ile eş zamanlı kullanmayınız.
	↑Silostazol	Silostazolün doz ayarlaması önerilir. Daha fazla bilgi için silostazol KÜB'üne bakınız.
	Klopidogrel	Klopidogrel ile birlikte uygulama, klopidogrelin aktif metabolit seviyelerini azaltabilir. PAXLOVID ile eş zamanlı kullanmayınız.
	↑Eplerenon	Eplerenon ile birlikte uygulama, hiperkalemi potansiyeli nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	↑İvabradin	İvabradin ile birlikte kullanım, bradikardi veya iletim bozuklukları potansiyeli nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	↑Mavakamten	Mavakamten ile birlikte kullanım, özellikle CYP2C19 zayıf metabolize edicilerde mavakamtenin plazma konsantrasyonunu artırabilir ve kalp yetmezliği riskini arttırabilir.

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
		PAXLOVID tedavisi süresince mavakamten kesilmelidir. Ritonavirin kalıcı inhibitör etkisi nedeniyle, mavakamten maruziyetinin artmasını önlemek amacıyla PAXLOVID'in son dozundan sonra en az 5 gün boyunca mavakamten tedavisine yeniden başlanmamalıdır. Gerekli durumlarda uygun izlem yapılmalıdır; daha fazla bilgi için mavakamtenin Kısa Ürün Bilgisi (KÜB) dokümanına başvurulmalıdır.
	↑Tikagrelor	Tikagrelor maruziyetinde ve dolayısıyla ilişkili advers olaylarda önemli artış riski dikkate alındığında, güvenli bir şekilde rehberlik etmek için multidisipliner bir konsültasyon elde edilmediği sürece birlikte uygulama kullanılmamalıdır.
Kistik fibrozis transmembran iletkenlik regülatörü güçlendiricileri	↑Eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor, ↑İvakaftor, ↑Tezakaftor/ivakaftor	PAXLOVID ile birlikte uygulandığında dozu azaltınız. Daha fazla bilgi için her bir ilacın KÜB'üne bakınız.
	Lumakaftor/ivakaftor	Virolojik yanıtın potansiyel kaybı ve direnç potansiyeli nedeniyle birlikte uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) inhibitörleri	↑Saksagliptin	Saksagliptin dozajının günde bir kez 2,5 mg'a ayarlanması önerilir.
Endotelin antagonistleri	↑Bosentan	Bosentan ve ritonavirin birlikte uygulanması, kararlı durumda en yüksek bosentan konsantrasyonlarını (C_{maks}) ve EAA değerini arttırır. PAXLOVID ile birlikte kullanmaktan kaçınınız. Daha fazla bilgi için bosentan KÜB'üne bakınız.
	↑Riosiguat	Ritonavir ile CYP3A ve P-gp inhibisyonu nedeniyle serum konsantrasyonları artabilir. Riosiguatın PAXLOVID ile birlikte uygulanması önerilmez (riosiguat KÜB'üne bakınız).
Ergo türevleri	↑Dihidroergotamin, ↑Ergonovin, ↑Ergotamin, ↑Metilergonovin	Ritonavirin birlikte uygulanmasının, ergot türevlerinin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açması muhtemeldir ve bu nedenle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
GI motilite ilacı	↑Sisaprid	Sisaprid plazma konsantrasyonları artar. Bu nedenle, bu ilaçla ciddi aritmi riski artar ve dolayısıyla PAXLOVID ile eş zamanlı uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Bitkisel ürünler	Sarı kantaron otu	Düşük plazma konsantrasyonları riski ve nirmatrelvir ile ritonavirin klinik etkilerinin azalması nedeniyle sarı kantaron otu (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatların PAXLOVID ile eş zamanlı uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
HMG Co-A redüktaz inhibitörleri	↑Lovastatin, Simvastatin	Lovastatin ve simvastatin gibi CYP3A metabolizmasına yüksek oranda bağımlı olan HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin, antiretroviral ilaç olarak veya farmakokinetik güçlendirici olarak önceki kullanımına uygun olarak ritonavir ile yüksek dozda birlikte uygulandığında plazma konsantrasyonlarında anlamlı bir artış göstermesi beklenmektedir. Artmış lovastatin ve simvastatin konsantrasyonları, hastaları rabdomiyoliz dahil olmak üzere miyopatilere yatkın hale getirebileceğinden bu müstahzarların ritonavir ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	↑Atorvastatin, Rosuvastatin (%31, %112)*	Atorvastatin, metabolizma için CYP3A'ya daha az bağımlıdır. Rosuvastatin eliminasyonu CYP3A'ya bağımlı olmasa da ritonavir ile birlikte uygulandığında rosuvastatin maruziyetinde artış olduğu bildirilmiştir. Bu etkileşim mekanizması net değildir ancak taşıyıcı inhibisyonunun sonucu olabilir. Bir farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ilaç olarak dozlanan ritonavir ile birlikte kullanıldığında, olası en düşük atorvastatin veya rosuvastatin dozları uygulanmalıdır.
	↑Fluvastatin, Pravastatin	Metabolizma için CYP3A'ya bağımlı olmamakla birlikte, pravastatin ve fluvastatin maruziyeti taşıyıcı inhibisyonu nedeniyle artabilir. PAXLOVID ile tedavi sırasında

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
		pravastatin ve fluvastatinin geçici olarak kesilmesini düşününüz.
Hormonal kontraseptif	↓Etinil Östradiol (%40, %32)	Etinil östradiol konsantrasyonlarındaki azalmalar nedeniyle, PAXLOVID ile tedavi sırasında ve PAXLOVID kesildikten sonra bir adet döngüsü boyunca, bariyer veya diğer hormonal olmayan kontrasepsiyon yöntemleri değerlendirilmelidir. Ritonavir, uterin kanaması profilini değiştirebilir ve östradiol içeren kontraseptiflerin etkinliğini azaltır.
İmmünosüpresanlar	↑Voklosporin	Birlikte uygulama, akut ve/veya kronik nefrotoksisite potansiyeli nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
İmmünosüpresanlar	Kalsinörin inhibitörleri: ↑Siklosporin, ↑Takrolimus mTOR inhibitörleri: ↑Everolimus, ↑Sirolimus	Farmakokinetik güçlendirici olarak dozlanan ritonavir, CYP3A4'ü inhibe eder ve sonuç olarak siklosporin, everolimus, sirolimus ve takrolimusun plazma konsantrasyonlarını artırması beklenir. Bu birlikte kullanım, en son kılavuzlara uygun şekilde immünosüpresan dozunu azaltmak ve immünosüpresanın aşırı maruziyetini ve takip eden ciddi advers reaksiyonlarının artışını önlemek amacıyla, yalnızca immünosüpresan kan konsantrasyonlarının yakın ve düzenli olarak izlenmesiyle düşünülmelidir. Yakın ve düzenli takibin sadece PAXLOVID ile birlikte uygulama sırasında değil, aynı zamanda PAXLOVID ile tedaviden sonra da yapılması önemlidir. İlaç-ilaç etkileşiminin yönetilmesi için genel olarak önerildiği gibi, bu birlikte uygulamanın karmaşıklığını ele almak için multidisipliner bir grubun konsültasyonu gereklidir (bkz. Bölüm 4.4).
Janus kinaz (JAK) inhibitörleri	↑Tofasitinib	Tofasitinibin doz ayarlaması önerilir. Daha fazla bilgi almak için tofasitinib KÜB'üne bakınız.
	↑Upadasitinib	Upadasitinibin PAXLOVID ile birlikte uygulanması için doz önerileri, upadasitinibin endikasyonuna bağlıdır. Daha fazla bilgi için upadasitinib KÜB'üne bakınız.

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
Lipit modifiye edici ajanlar	↑Lomitapid	CYP3A4 inhibitörleri, lomitapid maruziyetini artırır, güçlü inhibitörler maruziyeti yaklaşık 27 kat artırmaktadır. Ritonavir ile CYP3A'nın inhibisyonu nedeniyle lomitapid konsantrasyonlarının artması beklenmektedir. PAXLOVID'in lomitapid ile eş zamanlı uygulanması kontrendikedir (bkz. lomitapid KÜB) (bkz. Bölüm 4.3).
Migren müstahzarları	↑Eletriptan	Eletriptanın PAXLOVID uygulandıktan sonra en az 72 saat içinde uygulanması, kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar dahil olmak üzere ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	↑Rimegepant	PAXLOVID ile eş zamanlı kullanmayınız.
Mineralokortikoid reseptörü antagonistleri	↑Finerenon	Hiperkalemi, hipotansiyon ve hiponatremi dahil olmak üzere ciddi advers reaksiyon potansiyelinden ötürü birlikte uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Muskarinik reseptör antagonistleri	↑Darifenasin	Darifenasin maruziyetinde ve dolayısıyla ilişkili advers olaylarda önemli artış riski dikkate alındığında, güvenli bir şekilde yönetilmesi için multidisipliner bir konsültasyon elde edilmediği sürece birlikte uygulama kullanılmamalıdır.
	↑Solifenasin	Solifenasin maruziyetinde ve dolayısıyla ilişkili advers olaylarda önemli artış riski dikkate alındığında, güvenli bir şekilde yönetilmesi için multidisipliner bir konsültasyon elde edilmediği sürece birlikte uygulanmamalıdır.
Nöropsikiyatrik ilaçlar	↑Aripiprazol, ↑Brekspiprazol	Aripiprazol ve brekspiprazolün doz ayarlaması önerilir. Daha fazla bilgi için aripiprazol veya brekspiprazol KÜB'lerine bakınız.
	↑Kariprazin	Kariprazin ve aktif metabolitlerinin plazma maruziyetinin artması nedeniyle birlikte uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Opioid antagonistleri	↑Naloksegol	Potansiyel opioid yoksunluğu belirtilerinden ötürü birlikte

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
		uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Fosfodiesteraz (PDE5) inhibitörleri	↑Avanafil (13 kat, 2,4 kat), ↑Sildenafil (11 kat, 4 kat), ↑Tadalafil (%124, ↔), ↑Vardenafil (49 kat, 13 Kat)	PAXLOVID ile avanafil, sildenafil, tadalafil ve vardenafilin eş zamanlı uygulaması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Sedatifler/hipnotikler	↑Alprazolam (2,5 kat, ↔)	Ritonavirin başlatılmasından sonra alprazolam metabolizması inhibe olur. Alprazolam, antiretroviral bir ajan veya farmakokinetik güçlendirici olarak önceki kullanımına uygun olarak ritonavir ile yüksek dozda birlikte uygulandığında, alprazolam metabolizmasının indüksiyonu gelişmeden önce ilk birkaç gün boyunca dikkatli olunmalıdır.
	↑Buspiron	Farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ilaç olarak dozlanan ritonavirin CYP3A inhibisyonu sonucu buspironun plazma konsantrasyonlarını artırması beklenir. Buspiron, ritonavir ile eş zamanlı uygulandığında terapötik ve yan etkilerin dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.
	↑Klorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam	Ritonavir ile eş zamanlı uygulamanın klorazepat, diazepam, estazolam ve flurazepamın plazma konsantrasyonlarında artışa yol açması olasıdır ve bu nedenle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	↑Oral Midazolam (%1330, %268)* ve parenteral Midazolam	Midazolam CYP3A4 tarafından yoğun şekilde metabolize edilir. PAXLOVID ile birlikte uygulama, midazolam konsantrasyonunda büyük bir artışa neden olabilir. Midazolam oral yoldan verildiğinde, midazolamın plazma konsantrasyonlarının anlamlı şekilde daha yüksek olması beklenmektedir. Bu nedenle, PAXLOVID'in oral yoldan uygulanan midazolam ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3), PAXLOVID ve parenteral midazolam birlikte uygulanırken ise dikkatli olunmalıdır. Parenteral midazolamın diğer proteaz inhibitörleriyle eş zamanlı uygulanmasından elde edilen veriler,

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
		midazolam plazma seviyelerinde 3 ila 4 kat olası bir artışı ortaya koymaktadır. PAXLOVID parenteral midazolam ile birlikte uygulanıyorsa, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) veya solunum depresyonu ve/veya uzun süreli sedasyon durumunda yakın klinik takibin ve uygun tıbbi yönetimin mümkün olduğu benzer bir ortamda uygulanmalıdır. Özellikle tek bir midazolam dozundan daha fazlası uygulandığında, midazolam için dozaj ayarlaması düşünülmelidir.
	↑Triazolam (> 20 kat, %87)	Ritonavir ile eş zamanlı uygulamanın triazolamın plazma konsantrasyonlarında artışa yol açması olasıdır ve bu nedenle kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.3).
Uyku ilacı	↑Zolpidem (%28, %22)	Zolpidem ve ritonavir, aşırı sedatif etkileri açısından dikkatli izleme ile birlikte uygulanabilir.
Sigarayı bırakma	↓Bupropion (%22, %21)	Bupropion birincil olarak CYP2B6 tarafından metabolize edilir. Bupropionun tekrarlanan ritonavir dozlarıyla eş zamanlı uygulanmasının bupropion seviyelerini azaltması beklenir. Bu etkilerin bupropion metabolizmasının indüksiyonunu temsil ettiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, ritonavirin CYP2B6'yı *in vitro* inhibe ettiği gösterilmiş olduğundan, önerilen bupropion dozu aşılmamalıdır. Ritonavirin uzun dönem uygulamasının aksine, düşük dozlarda ritonavir (2 gün boyunca günde iki kez 200 mg) kısa süreli olarak uygulandıktan sonra bupropion ile anlamlı bir etkileşim olmamıştır; bu durum, bupropion konsantrasyonlarındaki azalmaların ritonavir ile birlikte uygulamanın başlamasından birkaç gün sonra başlamış olabileceğine işaret etmektedir.
Steroidler	Budesonid, İnhalasyonla uygulanan, enjekte edilebilir veya intranazal flutikazon propiyonat,	Cushing sendromu ve adrenal baskılama (plazma kortizol seviyelerinin %86 azaldığı kaydedilmiştir) gibi sistemik kortikosteroid etkileri, ritonavir ve inhalasyonla uygulanan veya intranazal

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
	Triamsinolon	flutikazon propiyonat alan hastalarda bildirilmiştir; benzer etkiler CYP3A tarafından metabolize edilen diğer kortikosteroidlerle de (örneğin budesonid ve triamsinolon) ortaya çıkabilir. Sonuç olarak, bir antiretroviral ajan veya farmakokinetik güçlendirici olarak önceki kullanımına uygun olarak yüksek dozda ritonavir ve bu glukokortikoidlerin birlikte uygulanması, tedavinin potansiyel yararı sistemik kortikosteroid etkileri riskinden daha ağır basmadığı sürece önerilmemektedir. Lokal ve sistemik etkiler yakından izlenerek veya CYP3A4 için substrat olmayan bir glukokortikoide geçiş (ör. beklometazon) yapılarak glukokortikoid dozunda azaltma düşünülmelidir. Ayrıca, glukokortikoidlerin geri çekilmesi durumunda, daha uzun süre boyunca progresif doz azaltma gerekebilir.
	↑Deksametazon	Farmakokinetik güçlendirici veya antiretroviral ilaç olarak dozlanan ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesi sonucu deksametazonun plazma konsantrasyonlarını artırması beklenir. Deksametazon, ritonavir ile eş zamanlı uygulandığında terapötik ve yan etkilerin dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.
	↑Prednizolon (%28, %9)	Prednizolon, ritonavir ile eş zamanlı uygulandığında terapötik ve yan etkilerin dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir. Prednizolon metabolitinin EAA değeri, 4 ve 14 günlük ritonavir uygulamasından sonra sırasıyla %37 ve %28 artmıştır.
Tiroid hormonu replasman tedavisi	Levotiroksin	Pazarlama sonrası dönemde, ritonavir içeren ürünler ve levotiroksin arasında potansiyel bir etkileşimi gösteren olgular bildirilmiştir. Levotiroksin ile tedavi gören hastalarda tiroid uyarıcı hormon (TSH), ritonavir tedavisine başlandıktan ve/veya sonlandırıldıktan sonra en az bir ay izlenmelidir.

Tablo 1: Diğer müstahzarlarla etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Müstahzar sınıfı	Sınıf içi müstahzar (EAA Değişimi, C_{maks} Değişimi)	Klinik yorumlar
Vazopressin reseptörü antagonistleri	↑Tolvaptan	Su kaybı, hipovolemi ve hiperkalemi potansiyeli nedeniyle birlikte uygulama kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3).

Kısaltmalar: ALT=alanin aminotransferaz; EAA=eğri altındaki alan.
*PAXLOVID ile yapılan ilaç-ilaç etkileşim çalışmalarının sonuçları (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
Bu popülasyonda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Fertilite, gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
İlaçla ilişkili advers gelişimsel sonuç riskine yönelik bilgi sunmak için gebe kadınlarda PAXLOVID kullanımına ilişkin ilgili veriler sınırlıdır; çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, PAXLOVID ile tedavi sırasında ve PAXLOVID tedavisi tamamlandıktan sonra 7 gün boyunca önlem olarak gebe kalmamalıdırlar.

Ritonavir kullanımı kombine hormonal kontraseptiflerin etkililiğini azaltabilir. Kombine hormonal kontraseptifler kullanan hastalara, PAXLOVID ile tedavi sırasında ve PAXLOVID kullanımını sonlandırdıktan sonra bir adet döngüsüne kadar etkili bir alternatif kontrasepsiyon yöntemi veya ek bir bariyer yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PAXLOVID gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

PAXLOVID'in gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır.

Nirmatrelvir içeren hayvan verileri tavşanlarda gelişimsel toksisite göstermiş (düşük fetal vücut ağırlıkları) ancak sıçanlarda göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik sırasında ritonavire maruz kalan çok sayıda kadın, popülasyona dayanan doğum kusuru gözetim sistemlerinde gözlenen oranlara kıyasla doğum kusuru oranında artış olmadığını göstermektedir.

Ritonavir içeren hayvan verileri, üreme toksisitesi bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

PAXLOVID, gebelik esnasında ve çocuk doğurma potansiyeli olan ancak doğum kontrol metodu kullanmayan kadınlarda, klinik durumun PAXLOVID ile tedavisi gerekmedikçe kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Nirmatrelvir ve ritonavir anne sütüne geçer (bkz. Bölüm 5.2).

Nirmatrelvir ve ritonavirin emzirilen yenidoğan/bebek üzerindeki veya süt üretimi üzerindeki etkileriyle ilgili mevcut veri bulunmamaktadır. Yenidoğan/bebek için risk göz ardı edilemez. Emzirme, PAXLOVID tedavisi sırasında ve tedavi tamamlandıktan sonra 48 saat boyunca önlem olarak kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
PAXLOVID (nirmatrelvir ve ritonavir) veya tek başına ritonavirin fertilite üzerindeki etkisiyle ilgili olarak insan verisi yoktur. Ayrı ayrı test edilen nirmatrelvir ve ritonavir, sıçanlarda fertilite üzerinde herhangi bir etki oluşturmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

PAXLOVID'in araç sürme ve makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etkisinin olmaması beklenmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti
PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) tedavisi sırasında en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar disguzi (%4,6), ishal (%3,0), baş ağrısı (%1,2) ve kusma (%1,2) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi
Ürünün güvenlilik profili, klinik araştırmalarda rapor edilen advers reaksiyonlara ve spontan raporlamaya dayanmaktadır.

Advers reaksiyonlar, Tablo 2'de sistem organ sınıfı ve sıklık kategorisine göre listelenmektedir. Her bir ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorileri aşağıda verilen sınıflandırmaya göre belirlenmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2: Advers reaksiyonların listesi

Sistem organ sınıfı	Sıklık kategorisi	Advers reaksiyonlar
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Aşırı Duyarlılık
	Seyrek	Anafilaksi
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Tat duyusunun bozulması, baş ağrısı
Vasküler hastalıklar	Yaygın olmayan	Hipertansiyon
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	İshal, kusma, bulantı
	Yaygın olmayan	Karın ağrısı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Deri Döküntüsü*
	Seyrek	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, Kaşıntı*
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın olmayan	Miyalji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Seyrek	Halsizlik

*Bu AİR'ler aynı zamanda aşırı duyarlılık reaksiyonunun belirtileridir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

PAXLOVID doz aşımı tedavisi, yaşamsal bulguların izlenmesi ve hastanın klinik durumunun gözlenmesi de dahil olmak üzere genel destekleyici tedbirlerden oluşmalıdır. PAXLOVID doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik antiviraller, Direkt etkili antiviraller, Proteaz inhibitörleri
ATC kodu: J05AE30

Etki mekanizması

Nirmatrelvir, 3C benzeri proteaz (3CLpro) veya nsp5 proteaz olarak da adlandırılan, SARS-CoV-2 ana proteazının (Mpro) peptidomimetik bir inhibitörüdür. SARS-CoV-2 Mpro'nun inhibisyonuyla, protein, poliprotein öncüllerini işleyemez hale gelir ve bu nedenle viral replikasyon engellenir.

Ritonavir, nirmatrelvirin CYP3A aracılı metabolizmasını inhibe eder, böylelikle nirmatrelvirin plazma konsantrasyonlarında artış sağlar.

Antiviral etkinlik

Nirmatrelvir, 3 günlük ilaç maruziyetinden sonra primer insan akciğer alveolar epitelyal hücre hattı olan farklılaşmış normal insan bronşiyal epitelyal (dNHBE) hücrelerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı antiviral etkinlik sergilemiştir (EC_{50} değeri 61,8 nM ve EC_{90} değeri 181 nM).

Nirmatrelvirin Omicron alt varyantları BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1, XBB.1.5, EG.5 ve JN.1'e karşı antiviral etkinliği, P-gp inhibitörü varlığında Vero E6-TMPRSS2 hücrelerinde değerlendirilmiştir. Nirmatrelvirin medyan EC_{50} değeri 88 nM olmuştur (aralık: 39-146 nM) ve bu, USA-WA1/2020 izolatına kıyasla ≤1,8 kat EC_{50} değer değişikliklerini yansıtmıştır.

Buna ek olarak, nirmatrelvirin SARS-CoV-2 Alfa, Beta, Gamma, Delta, Lambda, Mu ve Omicron BA.1 varyantlarına karşı antiviral etkinliği, Vero E6 P-gp nakavt hücrelerde değerlendirilmiştir. Nirmatrelvirin medyan EC_{50} değeri 25 nM olmuştur (aralık: 16-141 nM). Beta varyantı test edilen en az duyarlı varyant olup ABD-WA1/2020'ye göre EC_{50} değeri kat değişimi 3,7 olmuştur. Diğer varyantların EC_{50} değerleri, ABD-WA1/2020'ye kıyasla ≤1,1 kat değişmiştir.

Hücre kültürlerinde ve biyokimyasal miktar tayinlerinde antiviral direnç
Nirmatrelvir direnci ile potansiyel olarak ilişkili SARS-CoV-2 M^{pro} rezidüleri, SARS-CoV-2 direnç seçimi, M^{pro} substratları ile rekombinant SARS-CoV-2 virüslerinin test edilmesi ve amino asit ikamelerini içeren rekombinant SARS-CoV -2 M^{pro} ile biyokimyasal miktar tayinleri dahil olmak üzere çeşitli metotlar kullanılarak tanımlanmıştır. Tablo 3'te, hücre kültüründe nirmatrelvir seçili SARS-CoV-2'de gözlenen M^{pro} ikameleri ve M^{pro} ikamelerinin birlikte kullanımları gösterilmektedir. Bireysel M^{pro} ikameleri, tek başına veya diğer M^{pro} ikameleri ile birlikte meydana gelip gelmediklerine bakılmaksızın listelenir. M^{pro} S301P ve T304I ikamelerinin, M^{pro}'nun C ucunda bulunan nsp5/nsp6 klevaj bölgesinin P6 ve P3 pozisyonlarıyla örtüştüğünü unutmayınız. Diğer M^{pro} klevaj bölgelerindeki ikameler, hücre kültüründe nirmatrelvir direnci ile ilişkilendirilmemiştir. Bu ikamelerin klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Tablo 3: Hücre kültüründe nirmatrelvir tarafından seçilen SARS-CoV-2 M^{pro} amino asit ikameleri (EC_{50} kat değişikliği >5)

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

SARS-CoV-2'nin nirmatrelvire duyarlılığını azaltan çoğu tek ve bazı çift M^{pro} amino asit ikameleri, yabani tip SARS-CoV-2'ye kıyasla <5 kat az bir EC_{50} değişikliği ile sonuçlanmıştır. Genel olarak, üçlü ve bazı çift M^{pro} amino asit ikameleri, EC_{50}'nin yabanıl tipe göre >5 kat değişmesine neden olmuştur. Bu ikamelerin klinik anlamlılığının daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

Viral yükün yeniden artışı

Tedavi sonrası viral nazal RNA'nın yeniden artışı, COVID-19 belirtilerine bakılmaksızın, PAXLOVID ve plasebo alan kişilerin alt grubunda 10. günde ve/veya 14. günde gözlenmiştir. EPIC-HR'de viral yeniden artış insidansı, hem PAXLOVID ile tedavi gören gönüllülerde hem de tedavi görmeyen (plasebo) gönüllülerde meydana gelmiştir ancak PAXLOVID kolunda sayısal olarak daha yüksek insidansta (%6,3'e karşı %4,2) gerçekleşmiştir. COVID-19 belirtilerinin viral yeniden artışı ve nüksü, hastaneye yatış, ölüm ya da direnç ortaya çıkması dahil olmak üzere şiddetli hastalığa doğru ilerleme ile ilişkili olmamıştır.

Klinik etkililik

PAXLOVID'in etkililiği, laboratuvar tarafından doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı alan, ayakta tedavi edilen, semptomatik ve yetişkin gönüllülerde yapılan faz 2/3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan EPIC-HR'nin ara analizine ve destekleyici nihai analizine dayanır. Uygun gönüllüler, şiddetli hastalığa ilerleme için diyabet, aşırı kilo (VKİ>25 kg /m^2), kronik akciğer hastalığı (astım dahil), kronik böbrek hastalığı, halen sigara içen, immünosüpresif hastalık veya immünosüpresif tedavi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, orak hücre hastalığı, nörogelişimsel bozukluklar, aktif kanser, tıbbi olarak ilişkili teknolojik bağımlılık risk faktörlerinin en az 1'i bulunan 18 yaş ve üzerindeki kişiler veya komorbiditelerden bağımsız olarak 60 yaş ve üzeri kişilerdir. COVID-19 belirtilerinin başlangıcı ≤5 gün olan gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya, daha önce COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş veya aşı olmuş kişiler dahil edilmemiştir.

Gönüllüler, 5 gün boyunca 12 saatte bir oral yoldan PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir (1:1). Primer etkililik sonlanım noktası, 28. güne kadar, COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatış veya herhangi bir nedenle ölüm görülen gönüllülerin oranı olmuştur. Analiz, değiştirilmiş tedavi amaçlı (mITT) analiz grubunda (belirtilerin başlangıcı ≤3 gün olan, başlangıç seviyesinde COVID-19 terapötik mAb tedavisi görmemiş veya görmesi beklenmeyen tüm tedavi görmüş gönüllüler); mITT1 analiz grubunda (belirtilen başlangıcı ≤5 gün olan, başlangıçta COVID-19 terapötik mAb tedavisi görmemiş veya görmesi beklenmeyen tüm tedavi görmüş gönüllüler) ve mITT2 analiz grubunda (belirtilerin başlangıcı ≤5 gün olan tedavi edilen tüm gönüllüler) yapılmıştır.
Toplam 2.113 gönüllü, PAXLOVID veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Başlangıçta ortalama yaş 45 idi ve katılımcıların %12'si 65 yaş ve üzerindeydi (%3'ü 75 yaş ve üzerindeydi); %51'i erkekti; %71'i Beyaz ırktan, %4'ü Siyahi veya Afrika Kökenli Amerikalı ve %15'i Asyalıydı; %41'i Hispanik veya Latin kökenliydi; katılımcıların %67'sinde belirtiler araştırma tedavisinin başlamasından ≤3 gün önce başlamıştı; %80'inin VKİ değeri ≥25 kg/m^2 (%36'sının VKİ değeri ≥30 kg/m^2); %11'inde şeker hastalığı (diyabet) vardı; araştırma popülasyonunun %1'inden azında bağışıklık yetmezliği vardı, katılımcıların %49'u başlangıçta serolojik olarak negatifti ve %49'u serolojik olarak pozitifti. Ortalama (SS) başlangıç seviyesi viral yükü, 4,71 log_{10} kopya/mL (2,89) olmuştur; gönüllülerin %27'sinde başlangıç seviyesi viral yükü >10^7 (kopya/mL) olmuştur; gönüllülerin %6,0'sı, randomizasyon anında, COVID-19 terapötik mAb tedavisini daha önce almıştır veya alması beklenmiştir ve mITT ile mITT1 analizlerinin dışında tutulmuştur. Her iki tedavi kolunda primer SARS-CoV-2 varyantı, çoğunlukla 21J olmak üzere Delta (%99) olmuştur.

Başlangıç demografik özellikleri ve hastalık özellikleri, PAXLOVID ve plasebo grupları arasında dengeli olmuştur.

Primer etkililiğin tayini, mITT popülasyonunda 754 gönüllünün planlanmış ara analizini temel almıştır. Tahmini risk azalması -%6,5 olup, ayarlanmamış %95 GA (-%9,3, -%3,7) ve

multiplisite için ayarlama yapıldığında %95 GA (-%10,92, -%2,09) olarak hesaplanmıştır. İki taraflı p-değeri < 0,0001 idi; 2 taraflı anlamlılık düzeyi ise 0,002 idi.

Tablo 4'te, nihai çalışma tamamlandığında tam veri seti için mITT1 analiz popülasyonundaki primer sonlanım noktasının sonuçları verilmektedir.

Tablo 4: Başlangıçta COVID-19 mAb tedavisi almamış, belirtilerin başlangıcından sonra 5 gün içinde doz uygulanan, COVID-19'lu, hastaneye yatmamış yetişkinlerde etkililik sonuçları (mITT1 analiz grubu[b])

	PAXLOVID (N=977)	**Plasebo (N=989)**
28. güne kadar, COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatış veya herhangi bir nedenle ölüm		
n (%) Plaseboya kıyasla azalma[a] (%95 GA), %	9 (%0,9) -5,64 (-7,31, -3,97)	64 (%6,5)
p değeri	<0,0001	
28. güne kadar tüm nedenlere bağlı mortalite, %	0	12 (%1,2)

Kısaltmalar: GA=güven aralığı; COVID-19=Koronavirüs Hastalığı 2019; mAb=monoklonal antikor; mITT1 = değiştirilmiş tedavi amaçlı 1 (28. güne kadar, başlangıç sonrası en az 1 ziyaret gerçekleştirmiş, en az 1 doz çalışma girişimi alan, başlangıçta COVID-19 terapötik mAb tedavisi almamış veya alması beklenmemiş olan ve COVID-19 belirtisi başlangıcından sonra ≤5 gün tedavi gören, çalışma girişimine rastgele atanmış tüm gönüllüler).

a. Yirmi sekizinci gün itibarıyla hastaneye yatırılan veya ölen gönüllülerin tahmini kümülatif oranı, her bir tedavi grubu için 28. güne kadar hastaneye yatış ve ölüm olmayan gönüllülerin çalışmanın bırakılması esnasında sansürlendiği Kaplan-Meier metodu kullanılarak hesaplanmıştır.
b. Veri analizi seti, GCP kalite sorunlarından ötürü 133 gönüllü için verilerin post-hoc kaldırılmasından sonra güncellenmiştir.

Tahmini risk azaltma, belirtinin başlangıcından itibaren 3 gün içinde dozlanan gönüllülerde %95 GA (-%8,2, -%4,1) ile -%6,1 ve belirtinin başlangıcından itibaren >3 gün doz uygulanan gönüllülerin mITT1 alt grubunda %95 GA (-%7,4, -%1,8) ile -%4,6 olmuştur.
Nihai mITT ve mITT2 analiz popülasyonlarında uyumlu sonuçlar gözlenmiştir. mITT analizi popülasyonuna toplam 1.318 gönüllü dahil edilmiştir. Olay oranları, PAXLOVID grubunda 5/671 (%0,75) ve plasebo grubunda 44/647 (%6,80) olmuştur.

Tablo 5: Şiddetli hastalığa ilerleme riski yüksek semptomatik yetişkinlerde 28. güne kadar COVID-19'un ilerlemesi (hastaneye yatış veya ölüm); mITT1 analiz seti

	PAXLOVID 300 mg/100 mg	**Plasebo**
Hasta sayısı	N=977	N=989
Seroloji Negatif	n=475	n=497
Hastaneye yatış veya ölüm görülen hastalar[a] (%) 28 gün boyunca tahmini oran [%95 GA], % Plaseboya kıyasla tahmini azalma (%95 GA)	8 (%1,7) 1,72 (0,86, 3,40) -9,79 (-12,86, -6,72)	56 (%11,3) 11,50 (8,97, 14,68)
Seroloji Pozitif	n=490	n=479
Hastaneye yatış veya ölüm görülen hastalar[a] (%) 28 gün boyunca tahmini oran [%95 GA], %	1 (%0,2) 0,20 (0,03, 1,44) -1,5 (-2,70, -0,25)	8 (%1,7) 1,68 (0,84, 3,33)

Tablo 5: Şiddetli hastalığa ilerleme riski yüksek semptomatik yetişkinlerde 28. güne kadar COVID-19'un ilerlemesi (hastaneye yatış veya ölüm); mITT1 analiz seti

Plaseboya kıyasla tahmini azalma (%95 GA)		

Kısaltmalar: GA=güven aralığı; COVID-19=Koronavirüs Hastalığı 2019; mITT1=değiştirilmiş tedavi amaçlı 1 (en az 1 doz çalışma girişimi alan, COVID-19 terapötik monoklonal antikor tedavisi görmemiş veya görmesi beklenmeyen ve COVID-19 belirtilerinin başlangıcından ≤5 gün sonra tedavi görmüş tüm gönüllüler randomize şekilde çalışma girişimine atanmıştır).
Seropozitiflik, S veya N viral proteinlere karşı konak antikorlara özgü serolojik bir immünoanalizde sonuçların pozitif olması durumunda tanımlanmıştır.
Verilerin normal yaklaşımına dayalı olarak, 2 tedavi grubundaki oranlar arasındaki fark ve %95 güven aralığı sunulmaktadır.
a. COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatış veya herhangi bir nedenle ölüm.

mITT1 için etkililik sonuçları, yaş (≥65 yaş) ve VKİ (VKİ>25 ve VKİ>30) ve şeker hastalığı (diyabet) dahil olmak üzere gönüllü alt grupları arasında uyumludur.

Şiddetli immün baskılanmış katılımcılarda post-hoc alt grup analizi
İleri derecede immünsuprese katılımcılarda (ör. aktif hematolojik malignitesi olanlar, hematopoietik kök hücre nakli alıcıları, CAR-T hücre tedavisi görenler veya B-hücresi deplesyonuna neden olan tedaviler alanlar) gerçekleştirilen post-hoc alt grup analizi, immün yetmezliği olan bireylerde yürütülen EPIC-IC (C4671034) çalışmasından elde edilmiştir. İleri derecede immünsuprese katılımcılarda, nazofaringeal (NP) sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2 RNA düzeyinin ölçülebilir alt sınırın altına düşmesine kadar geçen medyan süre, 5 günlük tedavi grubunda (28 gün), 10 günlük (13 gün) ve 15 günlük (15 gün) tedavi gruplarına kıyasla sayısal olarak daha uzun bulunmuştur. 15. günden 44. güne kadar olan dönemde, aynı vizitte hem pozitif SARS-CoV-2 hızlı antijen testi sonucu hem de katılımcı tarafından bildirilen herhangi bir hedef COVID-19 semptomunun birlikte görüldüğü katılımcı oranı; sırasıyla 5, 10 ve 15 günlük nirmatrelvir/ritonavir tedavi gruplarında %35,3 (17 katılımcının 6'sı), %6,3 (16 katılımcının 1'i) ve %0 (16 katılımcının 0'ı) olarak saptanmıştır. İleri derecede immünsuprese katılımcılarda gözlenen viral RNA rebound insidansı ise; 5 günlük PAXLOVID grubunda %25 (20 hastanın 5'i), 10 günlük grupta %0 (17 hastanın 0'ı) ve 15 günlük grupta %5 (20 hastanın 1'i) olarak belirlenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Nirmatrelvir/ritonavirin farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde ve hafif ila orta derecede COVID-19 olan gönüllülerde çalışılmıştır.

Ritonavir bir farmakokinetik güçlendirici olarak nirmatrelvir ile birlikte uygulanır ve bu da daha yüksek sistemik konsantrasyonlar ve nirmatrelvirin daha uzun yarılanma ömrüyle sonuçlanır.

10 gün boyunca çoklu dozlama, yaklaşık 2 kat birikimle 2. günde kararlı durum elde etmiştir. Tüm dozlarda 5. gündeki sistemik maruziyetler 10. güne benzer olmuştur.

Emilim:

Tek bir dozdan sonra nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg'ın oral yoldan uygulanmasının ardından, kararlı durumda nirmatrelvir C_{maks} ve EAA_{inf}'in geometrik ortalaması sırasıyla 2,21 mcg/mL ve 23,01 mcg*sa/mL olmuştur. C_{maks} (T_{maks}) için medyan süre 3,00 saat olmuştur. Aritmetik ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 6,1 saattir.

Tek bir dozdan sonra nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg'ın oral yoldan uygulanmasının ardından, kararlı durumda ritonavir C_{maks} ve EAA_{inf}'in geometrik ortalaması sırasıyla 0,36 mcg/mL ve 3,60 mcg*sa/mL olmuştur. C_{maks} (T_{maks}) için medyan süre 3,98 saat olmuştur. Aritmetik ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 6,1 saattir.

Gıdanın oral emilim üzerindeki etkisi
Yüksek oranda yağ içeren bir yemekle dozlama, 300 mg nirmatrelvir (2×150 mg)/100 mg ritonavir tablet uygulamasını takiben açlık koşullarına göre nirmatrelvir maruziyetini artırmıştır (ortalama C_{maks} değerinde yaklaşık %61 ve ortalama EAA_{son} değerinde %20 artış).

Dağılım:

İnsan plazmasında nirmatrelvirin proteine bağlanması yaklaşık %69'dur.

İnsan plazmasında ritonavirin proteine bağlanması yaklaşık %98-99'dur.

Biyotransformasyon:

Nirmatrelvirin eş zamanlı ritonavir uygulaması olmadan değerlendirildiği *in vitro* çalışmalar, nirmatrelvirin birincil olarak sitokrom P450 (CYP) 3A4 ile metabolize edildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, nirmatrelvirin ritonavir ile uygulanması, nirmatrelvirin metabolizmasını inhibe eder. Plazmada, gözlemlenen müstahzarla ilgili madde yalnızca değişmeden kalan nirmatrelvirdir. Dışkı ve idrarda minör oksidatif metabolitler gözlenmiştir.

İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar CYP3A'nın ritonavir metabolizmasında rol oynayan majör izoform olduğunu ortaya koymuştur, bununla birlikte CYP2D6 da oksidasyon metaboliti M-2'nin oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

Eliminasyon:

Ritonavir ile uygulandığında nirmatrelvirin primer eliminasyon yolu, intakt müstahzarın renal atılımı olmuştur. Uygulanan nirmatrelvir 300 mg dozunun yaklaşık %49,6'sı ve %35,3'ü sırasıyla idrar ve dışkıda geri kazanılmıştır. Nirmatrelvir, dışkıdaki hidroliz reaksiyonlarından kaynaklanan az miktarda metaboliti olan predominant ilaçla ilişkili madde olmuştur. Plazmada, ölçülebilir tek ilaca ilişkin madde değişmeden kalan nirmatrelvirdir.

Radyoaktif işaretli ritonavir ile yapılan insan çalışmaları, ritonavir eliminasyonunun primer olarak hepatobiliyer sistem yoluyla olduğunu göstermiştir; radyoaktif işaretin yaklaşık %86'sı dışkıdan geri kazanılmıştır ve bunun bir kısmının emilmeyen ritonavir olması beklenmektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Günde iki kez uygulanan nirmatrelvir/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg ve 500 mg/100 mg'ın tekrarlı dozundan sonra, kararlı halde sistemik maruziyetteki artışın dozla orantılı artıştan düşük olduğu görülmektedir.

Hastalardaki karekteristik özellikler

Yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken:

Nirmatrelvir/ritonavirin yaş ve cinsiyete göre farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

Japon gönüllülerdeki sistemik maruziyet sayısal olarak daha düşük olmuş ancak Batılı gönüllülerden klinik açıdan anlamlı olmayan şekilde farklı olmuştur.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olmayan sağlıklı kontrollere kıyasla, hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda nirmatrelvirin C_{maks} ve EAA değeri %30 ve %24 daha yüksektir, orta seviyede böbrek yetmezliği olan hastalarda %38 ve %87 daha yüksektir ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %48 ve %204 daha yüksektir.

Hemodiyaliz gerektirenler dahil şiddetli böbrek yetmezliği
Nirmatrelvirin farmakokinetiği, hafif ila orta derecede COVID-19'u olan ve hemodiyaliz gerektiren (n=12) veya gerektirmeyen (n=2) şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/dak) bulunan yetişkin katılımcılarda değerlendirilmiştir. Katılımcılar, 1. Günde bir kez 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir uygulanmasını takiben, 2 ila 5. Günlerde günde bir kez 150 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir olmak üzere toplam 5 doz almıştır.

Dört saatlik bir hemodiyaliz seansı sırasında nirmatrelvir dozunun yaklaşık %6,9'u diyaliz yoluyla uzaklaştırılmıştır. Hemodiyaliz klerensi 1,83 L/saat olarak bulunmuştur.

Popülasyon farmakokinetik modeline dayalı simülasyonlar, şiddetli böbrek yetmezliği olan yetişkin katılımcılarda 1. günde tek doz 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir, ardından 2.–5. günlerde günde bir kez 150 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir uygulanmasının, 1. gündeki ve kararlı durumdaki ($AUC_{0–24}$ ve Cmax) ilaç maruziyetinin, normal böbrek fonksiyonuna sahip yetişkinlerde 5 gün boyunca günde iki kez 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir uygulanmasıyla elde edilen maruziyet düzeyleriyle benzer olduğunu göstermiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olmayan sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, orta derece karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde nirmatrelvirin farmakokinetiği anlamlı derecede farklı olmamıştır. Orta derece karaciğer yetmezliği (test), normal karaciğer fonksiyonuyla (referans) karşılaştırıldığında, nirmatrelvirin EAA_{inf} ve C_{maks} değerinin ayarlanmış geometrik ortalama oranı (%90 GA) sırasıyla %98,78 (%70,65, %138,12) ve %101,96 (%74,20, %140,11) olmuştur.

Nirmatrelvir/ritonavir şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

Emziren anneler:

Yüksek yağlı ve yüksek kalorili beslenme koşulları altında emziren 8 sağlıklı kadına günde iki kez uygulanan 3 doz nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg'ın ardından hem nirmatrelvir hem de ritonavir anne sütüne geçmiştir. C_{maks} ve EAA için tahmini süt/plazma oranları nirmatrelvir için sırasıyla 0,27 ve 0,26 ve ritonavir için sırasıyla 0,06 ve 0,07 olmuştur.

Nirmatrelvir/ritonavir ile yapılan etkileşim çalışmaları

Nirmatrelvir insan karaciğer mikrozomlarında tek başına test edildiğinde, CYP3A4, nirmatrelvirin oksidatif metabolizmasına başlıca katkıda bulunan faktör olmuştur. Ritonavir, CYP3A'nın bir inhibitörüdür ve nirmatrelvir ve primer olarak CYP3A tarafından metabolize edilen diğer ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırır. Bir farmakokinetik güçlendirici olarak

ritonavir ile birlikte uygulanmasına rağmen nirmatrelvirin farmakokinetiğini değiştirme konusunda güçlü inhibitörler ve indükleyiciler için bir potansiyel bulunmaktadır.

Nirmatrelvir klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda *in vitro* olarak CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 veya CYP1A2'yi geri dönüşümlü olarak inhibe etmez. *In vitro* çalışma sonuçları nirmatrelvirin CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 ve CYP2C9'un indükleyicisi olabileceğini göstermiştir. Klinik anlamı bilinmemektedir. *In vitro* verilere göre nirmatrelvirin BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 ve OCT2'yi inhibe etme potansiyeli düşüktür. Nirmatrelvirin klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda MDR1 ve OATP1B1'i inhibe etme potansiyeli vardır.

Nirmatrelvir/ritonavirin farmakokinetiği üzerindeki etki, itrakonazol (CYP3A inhibitörü) ve karbamazepinle (CYP3A indükleyicisi) değerlendirilmiştir. Nirmatrelvir EAA_{inf} ve C_{maks} için ayarlanmış geometrik ortalamaların test/referans oranları, nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg ile çoklu oral karbamazepin dozlarının birlikte uygulanmasını takiben sırasıyla %44,50 ve %56,82 olmuştur. Nirmatrelvir EAA_{tau} ve C_{maks} için ayarlanmış geometrik ortalamaların test/referans oranları, tek başına uygulanan nirmatrelvir/ritonavir ile karşılaştırıldığında itrakonazolün çoklu nirmatrelvir/ritonavir dozları ile birlikte uygulandığında sırasıyla %138,82 ve %118,57 olmuştur.

Nirmatrelvir/ritonavirin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi, midazolam (CYP3A substratı), dabigatran (P-gp substratı) ve rosuvastatinle (OATP1B1 substratı) değerlendirilmiştir. Midazolam EAA_{inf} ve C_{maks} için ayarlanmış geometrik ortalamaların test/referans oranları, tek başına uygulanan midazolam ile karşılaştırıldığında midazolamın çoklu nirmatrelvir/ritonavir dozları ile birlikte uygulandığında sırasıyla %1.430,02 ve %368,33 olmuştur. Dabigatran EAA_{inf} ve C_{maks} için ayarlanmış geometrik ortalamaların test/referans oranları, tek başına dabigatran uygulamasına kıyasla çoklu nirmatrelvir/ritonavir dozları ile dabigatran uygulamasını takiben sırasıyla %194,47 ve %233,06 olmuştur. Rosuvastatin EAA_{inf} ve C_{maks} için düzeltilmiş geometrik ortalamaların test/referans oranları, tek başına rosuvastatin uygulamasına kıyasla çoklu nirmatrelvir/ritonavir dozları ile rosuvastatin uygulamasını takiben sırasıyla %131,18 ve %212,44 olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ritonavir ile birlikte nirmatrelvirin klinik dışı güvenlilik çalışmaları yapılmamıştır.

Nirmatrelvir

Tekrarlı doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmalarında nirmatrelvire bağlı risk ortaya çıkmamıştır. Sıçanlarda gerçekleştirilen fertilite, embriyo-fetüs gelişimi veya doğum öncesi ve sonrası geliştirme çalışmalarında herhangi bir yan etki gözlemlenmemiştir. Gebe tavşanlarda yapılan bir çalışmada, anlamlı maternal toksisite olmadan fetal vücut ağırlığında advers azalma olduğu gösterilmiştir. Fetal vücut ağırlığında yan etki olmaksızın en yüksek dozda tavşanlarda sistemik maruziyetin (EAA_{24}), PAXLOVID'in önerilen terapötik dozunda insanlardaki maruziyetten yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğu tahmin edilmiştir.

Nirmatrelvir ile karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır.

Ritonavir

Hayvanlarda ritonavir üzerinde yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, majör hedef organlar karaciğer, retina, tiroid bezi ve böbrek olarak belirlenmiştir. Hepatik değişiklikler

hepatoselüler, biliyer ve fagositik elementleri içermiştir ve karaciğer enzimlerindeki artışlara eşlik etmiştir. Retinal pigment epitelinin hiperplazisi ve retina bozulması, ritonavir ile yapılan tüm kemirgen çalışmalarında görülmüştür ancak köpeklerde görülmemiştir. Ultrastrüktürel kanıtlar, bu retina değişikliklerinin fosfolipidoza sekonder olabileceğini göstermektedir. Ancak, klinik çalışmalar insanlarda müstahzardan kaynaklanan oküler değişikliklere dair herhangi bir kanıt ortaya koymamıştır. Ritonavir bırakıldıktan sonra tüm tiroid değişiklikleri geri dönüşümlü olmuştur. İnsanlarda yapılan klinik araştırmalar, tiroid fonksiyon testlerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını ortaya koymuştur.

Sıçanlarda tübüler bozulma, kronik iltihap ve proteinüriyi içeren böbreğe ilişkin değişiklikler kaydedilmiş ve türlere özgü spontan hastalığa atfedildikleri kabul edilmiştir. Ayrıca, klinik çalışmalarda klinik açıdan anlamlı böbrek anormallikleri kaydedilmemiştir.

Genotoksisite çalışmaları ritonavire bağlı bir risk olmadığını ortaya koymuştur. Farelerde ve sıçanlarda ritonavir ile yapılan uzun dönem karsinojenisite çalışmalarında, bu türlere özgü tümörijenik potansiyel açığa çıkarılmıştır ancak bunların, insanlar açısından anlamlı olmadığı kabul edilmektedir. Ritonavir sıçanlarda fertilite üzerinde herhangi bir etki oluşturmamıştır. Sıçanlarda gözlenen gelişimsel toksisite (embriyo letalitesi, azalan fetal vücut ağırlığı ve kemikleşmede gecikmeler ve gecikmeli testiküler iniş de dahil olmak üzere iç organlarla ilgili değişiklikler) ağırlıklı olarak maternal olarak toksik bir dozda gerçekleşmiştir. Maternal olarak toksik bir dozda tavşanlarda gelişimsel toksisite (embriyo letalitesi, azalmış batın boyutu ve azalmış fetal ağırlıklar) meydana gelmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Nirmatrelvir film kaplı tabletler

Tablet çekirdeği:
Mikrokristalin selüloz
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Kroskarmelloz sodyum
Kolloidal silikon dioksit
Sodyum stearil fumarat

Film kaplama:
Hidroksipropil metilselüloz (E464)
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol/polietilen glikol (E1521)
Demir oksit kırmızısı (E172)

Ritonavir film kaplı tabletler

Tablet çekirdeği:
Kopovidon
Sorbitan laurat
Kolloidal susuz silika (E551)
Kalsiyum hidrojen fosfat
Sodyum stearil fumarat

Film kaplama:
Hipromelloz (E464)
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol/polietilen glikol (E1521)
Hidroksipropil selüloz (E463)
Talk (E553b)
Kolloidal susuz silika (E551)
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tablet içeren OPA/Al/PVC folyo blisterdir.

PAXLOVID, 30 tablet içeren 5 günlük dozda blister içeren kutularda ambalajlanır.

Her bir günlük blister, sabah ve akşam dozu için 4 nirmatrelvir tablet ve 2 ritonavir tablet içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No:199 İç Kapı No:106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2026/35

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.02.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ