

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke roze filmomhulde tablet bevat 150 mg PF-07321332*.

Elke witte filmomhulde tablet bevat 100 mg ritonavir.

* PF-07321332 komt overeen met de stof met de chemische naam:

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-cyaaan-2-((3S)-2-oxopyrrolidine-3-yl)ethyl)-3-((2S)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexaan-2-carboxamide.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke roze filmomhulde tablet met 150 mg PF-07321332 bevat 176 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

PF-07321332

Filmomhulde tablet (tablet).

Roze, ovaal, met een afmeting van ongeveer 17,6 mm lang en 8,6 mm breed, met de inscriptie 'PFE' aan de ene zijde en '3CL' aan de andere zijde.

Ritonavir

Filmomhulde tablet (tablet).

Witte tot gebroken witte, capsulevormige tablet, met een afmeting van ongeveer 17,1 mm lang en 9,1 mm breed, met de inscriptie 'H' aan de ene zijde en 'R9' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Paxlovid is geïndiceerd voor de behandeling van coronavirusinfectie 2019 (COVID-19) bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 300 mg PF-07321332 (twee tabletten van 150 mg) samen met 100 mg ritonavir (één tablet van 100 mg). De drie tabletten om de 12 uur tegelijk oraal innemen gedurende 5 dagen. Paxlovid dient zo snel mogelijk te worden toegediend nadat de diagnose COVID-19 is gesteld en binnen 5 dagen na aanvang van de symptomen. Het wordt aanbevolen om de volledige behan-

delkuur van 5 dagen te voltooien, zelfs als de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen vanwege ernstige of kritieke COVID-19 na aanvang van de behandeling met Paxlovid.

Indien de patiënt een dosis Paxlovid vergeet, en daar binnen de 8 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname achter komt, dient de patiënt de dosis alsnog zo snel mogelijk in te nemen en daarna het normale doseringsschema te hervatten. Indien de patiënt een dosis vergeet, en daar meer dan 8 uur later pas achter komt, dient de patiënt de gemiste dosis niet meer in te nemen en in plaats daarvan de volgende dosis op het normaal geplande tijdstip in te nemen. De patiënt mag geen dubbele dosis innemen om een gemiste dosis in te halen.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Patiënten met een licht verminderde nierfunctie (eGFR \geq 60 ml/min tot $<$ 90 ml/min) hebben geen aangepaste dosis nodig. Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (eGFR \geq 30 ml/min tot $<$ 60 ml/min) dient de dosis Paxlovid te worden verlaagd naar om de 12 uur PF-07321332/ritonavir 150 mg/100 mg gedurende 5 dagen, om overmatige blootstelling te vermijden (deze dosisaanpassing is niet klinisch getest). Paxlovid mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR $<$ 30 ml/min, waaronder patiënten met terminaal nierfalen onder hemodialyse) (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Speciale aandacht voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie

De dagelijkse blisterverpakking bevat twee afzonderlijke gedeelten met in elk twee tabletten PF-07321332 en één tablet ritonavir, overeenkomend met de dagelijkse toediening van de standaarddosis.

Patiënten met een matig verminderde nierfunctie dienen daarom te worden gewezen op het feit dat zij om de 12 uur slechts één tablet PF-07321332 met de tablet ritonavir dienen in te nemen.

Verminderde leverfunctie

Patiënten met een licht (Child-Pugh-klasse A) of matig (Child-Pugh-klasse B) verminderde leverfunctie hebben geen aangepaste dosis Paxlovid nodig. Paxlovid mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Gelijktijdige behandeling met een therapie die ritonavir of cobicistat bevat

De dosis Paxlovid hoeft niet te worden aangepast. Patiënten bij wie de diagnose humaan immunodeficiëntievirus (hiv)- of hepatitis C-virus (HCV)-infectie is gesteld en die een therapie krijgen die ritonavir of cobicistat bevat, dienen hun behandeling zoals aangewezen voort te zetten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Paxlovid bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

PF-07321332 moet worden toegediend in combinatie met ritonavir. Het niet correct toedienen van PF-07321332 in combinatie met ritonavir zal resulteren in plasmaspiegels van deze werkzame stof die te laag zijn om het gewenste therapeutische effect te bereiken.

Paxlovid kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten dienen in hun geheel te worden ingeslikt en mogen niet worden gekauwd, gebroken of geplet, aangezien daarover momenteel geen gegevens beschikbaar zijn.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Geneesmiddelen die voor de klaring in hoge mate afhankelijk zijn van CYP3A en waarbij verhoogde concentraties gepaard gaan met ernstige en/of levensbedreigende reacties.

Geneesmiddelen die krachtige CYP3A-inductoren zijn, waarbij significant verlaagde PF-07321332/ritonavir-plasmaconcentraties gepaard kunnen gaan met mogelijk verlies van de virologische respons en mogelijke resistentie.

Er mag niet met Paxlovid worden gestart onmiddellijk na stopzetting van een van de volgende geneesmiddelen, aangezien de werking van de recentelijk stopgezette CYP3A-inductor nog een bepaalde periode aanhoudt (zie rubriek 4.5).

De geneesmiddelen die hieronder worden vermeld, zijn een leidraad en worden niet beschouwd als een volledig overzicht van alle mogelijke geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn met Paxlovid.

- Alfa₁-adrenoreceptorantagonist: alfuzosine
- Analgetica: pethidine, piroxicam, propoxyfeen
- Geneesmiddelen tegen angina pectoris: ranolazine
- Geneesmiddelen tegen kanker: neratinib, venetoclax
- Antiarritmica: amiodaron, bepridil, dronedaron, encainide, flecaïnide, propafenon, kinidine
- Antibiotica: fusidinezuur, rifampicine
- Anticonvulsiva: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne
- Geneesmiddel tegen jicht: colchicine
- Antihistaminica: astemizol, terfenadine
- Antipsychotica/neuroleptica: lurasidon, pimozide, clozapine, quetiapine
- Ergotderivaten: dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergometrine
- Middelen voor maag-darmpertiliteit: cisapride
- Kruidenpreparaten: sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)
- Lipidenwijzigende middelen:
 - o HMG-CoA-reductaseremmers: lovastatine, simvastatine
 - o Microsomale-triglyceridtransferproteïne (MTTP)-remmer: lomitapide
- PDE5-remmers: avanafil, sildenafil, vardenafil
- Sedativa/hypnotica: clorzepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, orale midazolam en triazolam

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op ernstige bijwerkingen als gevolg van interacties met andere geneesmiddelen

Starten met Paxlovid, een CYP3A-remmer, bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die worden gemetaboliseerd door CYP3A, of starten met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A bij patiënten die al Paxlovid krijgen, kan de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A verhogen.

Starten met geneesmiddelen die CYP3A remmen of induceren, kan de concentraties Paxlovid respectievelijk verhogen of verlagen.

Deze interacties kunnen leiden tot:

- Klinisch significante bijwerkingen, mogelijk leidend tot ernstige, levensbedreigende of fatale voorvallen door grotere blootstellingen aan gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.
- Klinisch significante bijwerkingen door grotere blootstellingen aan Paxlovid.
- Verlies van therapeutisch effect van Paxlovid en mogelijke ontwikkeling van virale resistentie.

Zie tabel 1 voor geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn voor gelijktijdig gebruik met PF-07321332/ritonavir en voor mogelijk significante interacties met andere geneesmiddelen (zie ru-

briek 4.5). Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen vóór en tijdens de behandeling met Paxlovid; gelijktijdig toegediende geneesmiddelen dienen te worden herzien tijdens de behandeling met Paxlovid en de patiënt dient te worden gecontroleerd op bijwerkingen die in verband staan met de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Ernstig verminderde nierfunctie

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (waaronder patiënten met terminaal nierfalen). Farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) laten zien dat het gebruik van Paxlovid bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie kan leiden tot een te hoge blootstelling en mogelijk toxiciteit. In afwachting van specifiek onderzoek kunnen in dit stadium geen aanbevelingen over dosisaanpassingen gedaan worden. Paxlovid mag daarom niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR <30 ml/min, waaronder patiënten met terminaal nierfalen onder hemodialyse).

Ernstig verminderde leverfunctie

Er zijn geen farmacokinetische en klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Paxlovid mag daarom niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Hepatotoxiciteit

Verhogingen van levertransaminasen, klinische hepatitis en geelzucht zijn voorgekomen bij patiënten die ritonavir kregen. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer Paxlovid wordt toegediend aan patiënten met bestaande leverziekten, afwijkingen in leverenzymen of hepatitis.

Risico op ontwikkeling van resistentie tegen hiv 1

Omdat PF-07321332 gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir kan er een risico zijn dat hiv 1 resistent wordt voor hiv-proteaseremmers bij personen met een hiv 1-infectie die niet onder controle of niet gediagnosticeerd is.

Hulpstoffen

PF-07321332-tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

PF-07321332- en ritonavir-tabletten bevatten elk minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) is een remmer van CYP3A en kan de plasmaconcentraties van geneesmiddelen verhogen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A. Geneesmiddelen die uitgebreid worden gemetaboliseerd door CYP3A en een hoog *first-pass*-metabolisme hebben, blijken het gevoeligst te zijn voor grote stijgingen in de blootstelling bij gelijktijdige toediening met PF-07321332/ritonavir. Daarom is gelijktijdige toediening van PF-07321332/ritonavir met geneesmiddelen die voor de klaring in hoge mate afhankelijk zijn van CYP3A en waarbij verhoogde plasmaconcentraties gepaard gaan met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen, gecontra-indiceerd (zie tabel 1).

Ritonavir heeft een hoge affiniteit voor verschillende cytochroom P450 (CYP)-isovormen en kan oxidering met de volgende rangorde remmen: CYP3A4>CYP2D6. Ritonavir heeft ook een hoge affiniteit voor P-glycoproteïne (P-gp) en kan dit transporteiwit remmen. Ritonavir kan glucuronidering en oxidering door CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 induceren. Daardoor kan de biotransformatie

van bepaalde geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd via deze routes, toenemen. Dit kan leiden tot een verlaagde systemische blootstelling aan dergelijke geneesmiddelen, waardoor het therapeutische effect ervan kan verminderen of worden verkort.

Gelijktijdige toediening van andere CYP3A4-substraten die kunnen leiden tot een mogelijk significante interactie (zie tabel 1) mag uitsluitend worden overwogen als de voordelen opwegen tegen de risico's.

PF-07321332 en ritonavir zijn CYP3A-substraten; daarom kunnen geneesmiddelen die CYP3A induceren de plasmaconcentraties van PF-07321332 en ritonavir verlagen en het therapeutische effect van Paxlovid verminderen.

Als conservatieve maatregel moet ervan worden uitgegaan dat de geneesmiddel-geneesmiddelinteracties die gelden voor ritonavir bij de behandeling van een chronische hiv-infectie (600 mg tweemaal daags wanneer oorspronkelijk gebruikt als antiretroviraal middel en 100 mg tweemaal daags wanneer momenteel gebruikt als een farmacokinetische versterking van antiretrovirale middelen) ook van toepassing te zijn op Paxlovid. Door toekomstige onderzoeken kunnen de aanbevelingen met betrekking tot de geneesmiddel-geneesmiddelinteracties voor de behandelduur van 5 dagen met Paxlovid mogelijk aangepast worden.

De geneesmiddelen die in tabel 1 worden vermeld, zijn een leidraad en worden niet beschouwd als een volledig overzicht van alle mogelijke geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn of een interactie met PF-07321332/ritonavir kunnen aangaan.

Tabel 1: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen-klasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
Alfa ₁ -adrenoreceptor-antagonist	↑alfuzosine	Verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine kunnen leiden tot ernstige hypotensie en gelijktijdige toediening met Paxlovid is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Amfetaminederivaten	↑amfetamine	Ritonavir toegediend als antiretroviraal middel remt waarschijnlijk CYP2D6. Als gevolg daarvan wordt verwacht dat de concentraties amfetamine en de derivaten ervan stijgen. Zorgvuldige controle op bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met Paxlovid.
Analgetica	↑buprenorfine (57%, 77%), ↑norbuprenorfine (33%, 108%) ↑pethidine, ↑piroxicam, ↑propoxyfeen	De verhogingen van de plasmaconcentraties van buprenorfine en zijn actieve metaboliet leiden niet tot klinisch significante farmacodynamische veranderingen in een populatie opioïd-tolerante patiënten. Aanpassing van de dosis buprenorfine is daarom mogelijk niet nodig wanneer de twee samen worden toegediend. Verhoogde plasmaconcentraties van norpethidine, piroxicam en propoxyfeen kunnen leiden tot een ernstig onderdrukte ademhaling of hematologische afwijkingen, en gelijktijdige toediening met Paxlovid is

Tabel 1: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen-klasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	<p>↑fentanyl</p> <p>↓methadon (36%, 38%)</p> <p>↓morphine</p>	<p>daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker remt CYP3A4 en als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van fentanyl stijgen. Zorgvuldige controle op therapeutische effecten en bijwerkingen (waaronder een onderdrukte ademhaling) wordt aanbevolen wanneer fentanyl gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.</p> <p>Als gevolg van een inductie van de glucuronidering, kan een verhoogde dosis methadon nodig zijn wanneer gelijktijdig toegediend met ritonavir als farmacokinetische versterker. Aanpassing van de dosis dient te worden overwogen gebaseerd op de klinische respons van de patiënt op de behandeling met methadon.</p> <p>De concentraties morphine kunnen verlaagd zijn als gevolg van inductie van glucuronidering door gelijktijdige toediening van ritonavir als farmacokinetische versterker.</p>
Geneesmiddelen tegen angina pectoris	↑ranolazine	Als gevolg van CYP3A-remming door ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van ranolazine stijgt. Gelijktijdige toediening met ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Antiarritmica	<p>↑amiodaron, ↑bepridil, ↑dronedaron, ↑encainide, ↑flecainide, ↑propafenon, ↑kinidine</p> <p>↑digoxine</p>	<p>Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van amiodaron, bepridil, dronedaron, encainide, flecainide, propafenon en kinidine en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Deze interactie kan het gevolg zijn van een wijziging in de door P-gp gemedieerde digoxine-efflux door ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker.</p>
Antiastmatica	↓theofylline (43%, 32%)	Een verhoogde dosis theofylline kan nodig zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir, als gevolg van inductie van CYP1A2.
Geneesmiddelen tegen kanker	↑afatinib	De serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van <i>Breast Cancer Resistance Protein</i> (BCRP) en acute P-gp-remming door ritonavir. De mate van toe-

Tabel 1: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen-klasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
	<p>↑abemaciclib</p> <p>↑apalutamide</p> <p>↑ceritinib</p> <p>↑dasatinib, ↑nilotinib, ↑vincristine, ↑vinblastine</p> <p>↑encorafenib</p>	<p>name van de AUC en stijging van de C_{max} is afhankelijk van het tijdstip van toediening van ritonavir. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van afatinib met Paxlovid (raadpleeg de SmPC van afatinib). Controleer op bijwerkingen van afatinib.</p> <p>De serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A4-remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van abemaciclib en Paxlovid dient te worden vermeden. Indien deze gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, raadpleeg dan de SmPC van abemaciclib voor aanbevelingen over aanpassing van de dosering. Controleer op bijwerkingen van abemaciclib.</p> <p>Apalutamide is een matige tot krachtige CYP3A4-inductor. Dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan PF-07321332/ritonavir en mogelijk verlies van de virologische respons. Daarnaast kunnen de serumconcentraties apalutamide verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir. Dit kan leiden tot ernstige bijwerkingen, waaronder insulten. Gelijktijdig gebruik van Paxlovid met apalutamide wordt niet aanbevolen.</p> <p>De serumconcentraties ceritinib kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A- en P-gp-remming door ritonavir. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van ceritinib met Paxlovid. Raadpleeg de SmPC van ceritinib voor aanbevelingen voor aanpassing van de dosering. Controleer op bijwerkingen van ceritinib.</p> <p>De serumconcentraties kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir. Dit kan leiden tot het vaker voorkomen van bijwerkingen.</p> <p>De serumconcentraties encorafenib kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir. Dit kan het risico op toxiciteit verhogen, waaronder het risico op ernstige bijwerkingen zoals verlenging van het QT-interval. Gelijktijdige toediening van</p>

Tabel 1: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen-klasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	<p>↑fostamatinib</p> <p>↑ibrutinib</p> <p>↑neratinib</p> <p>↑venetoclax</p>	<p>encorafenib en ritonavir dient te worden vermeden. Indien wordt verwacht dat het voordeel opweegt tegen het risico en ritonavir moet worden gebruikt, dienen de patiënten zorgvuldig te worden gecontroleerd op veiligheid.</p> <p>Gelijktijdige toediening van fostamatinib met ritonavir kan de blootstelling aan de fostamatinibmetaboliet R406 verhogen. Dit leidt tot dosisgerelateerde bijwerkingen zoals hepatotoxiciteit, neutropenie, hypertensie of diarree. Raadpleeg de SmPC van fostamatinib voor aanbevelingen over dosisverlaging indien dergelijke bijwerkingen optreden.</p> <p>De serumconcentraties ibrutinib kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A-remming door ritonavir. Dit leidt tot een verhoogd risico op toxiciteit, waaronder het risico op tumorlyssyndroom. Gelijktijdige toediening van ibrutinib en ritonavir dient te worden vermeden. Indien wordt verwacht dat het voordeel opweegt tegen het risico en ritonavir moet worden gebruikt, verlaag dan de dosis ibrutinib naar 140 mg en controleer de patiënt nauwlettend op toxiciteit.</p> <p>De serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A4-remming door ritonavir. Gelijktijdig gebruik van neratinib met Paxlovid is gecontra-indiceerd vanwege ernstige en/of mogelijk levensbedreigende reacties, waaronder hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.3).</p> <p>De serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A-remming door ritonavir. Dit leidt tot een verhoogd risico op tumorlyssyndroom bij aanvang van de dosering en tijdens de opbouwfase en gelijktijdig gebruik is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en raadpleeg de SmPC van venetoclax). Voor patiënten die de opbouwfase hebben voltooid en die een stabiele dagelijkse dosis venetoclax gebruiken, dient de dosis venetoclax te worden verlaagd met ten minste 75%, bij ge-</p>

Tabel 1: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen-klasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
		bruik in combinatie met krachtige CYP3A-remmers (raadpleeg de SmPC van venetoclax voor doseringsinstructies).
Anticoagulantia	<p>↑rivaroxaban (153%, 53%)</p> <p>↑vorapaxar</p> <p>warfarine, ↑↓S-warfarine (9%, 9%), ↓↔R-warfarine (33%)</p>	<p>Remming van CYP3A en P-gp leidt tot verhoogde plasmaconcentraties en farmacodynamische effecten van rivaroxaban. Dit kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Het gebruik van ritonavir wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten die rivaroxaban krijgen.</p> <p>De serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A-remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van vorapaxar met Paxlovid wordt niet aanbevolen (raadpleeg de SmPC van vorapaxar).</p> <p>Inductie van CYP1A2 en CYP2C9 leidt tot verlaagde concentraties R-warfarine terwijl er weinig farmacokinetisch effect op S-warfarine wordt gezien bij gelijktijdige toediening met ritonavir. Verlaagde concentraties R-warfarine kunnen leiden tot verminderde bloedverdunding, daarom wordt aanbevolen de antistollingsparameters te controleren wanneer warfarine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.</p>
Anticonvulsiva	<p>carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne</p> <p>↓divalproëx, lamotrigine, fenytoïne</p>	<p>Carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne zijn krachtige CYP3A4-inductoren. Dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan PF-07321332 en ritonavir en een mogelijk verlies van de virologische respons. Gelijktijdig gebruik van carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne met Paxlovid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker induceert oxidering door CYP2C9 en glucuronidering. Als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van anticonvulsiva dalen. Zorgvuldige controle van de serumconcentraties of therapeutische effecten wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir. Fenytoïne kan de serumconcentraties van ritonavir verlagen.</p>
Antidepressiva	<p>↑amitriptyline, fluoxetine, imipramine,</p>	<p>Ritonavir toegediend als antiretroviraal middel remt waarschijnlijk CYP2D6 en als gevolg daarvan wordt verwacht dat de</p>

Tabel 1: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen-klasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	nortriptyline, paroxetine, sertraline ↑desipramine (145%, 22%)	concentraties imipramine, amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine of sertraline stijgen. Zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretrovirale doses ritonavir (zie rubriek 4.4). De AUC en C _{max} van de 2-hydroxy-metaboliet waren afgenomen met respectievelijk 15% en 67%. Verlaging van de dosering desipramine wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met ritonavir.
Geneesmiddel tegen jicht	↑colchicine	Naar verwachting stijgen de concentraties colchicine bij gelijktijdige toediening met ritonavir. Levensbedreigende en fatale geneesmiddeleninteracties zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met colchicine en ritonavir (CYP3A4- en P-gp-remming). Gelijktijdig gebruik van colchicine met Paxlovid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Antihistaminica	↑astemizol ↑terfenadine ↑fexofenadine ↑loratadine	Verhoogde plasmaconcentraties van astemizol en terfenadine. Daarbij een verhoogd risico op ernstige aritmieën door deze middelen, daarom is gelijktijdig gebruik met Paxlovid gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Ritonavir kan de door P-gp gemedieerde fexofenadine-efflux wijzigen bij toediening als farmacokinetische versterker. Dit leidt tot verhoogde concentraties fexofenadine. Ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker remt CYP3A. Als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van loratadine stijgen. Zorgvuldige controle op therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer loratadine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.
Anti-infectiva	↑rifabutine (4-voudig, 2,5-voudig), ↑25-O-desacetylrifabutinemetaboliet (38-voudig, 16-voudig)	Vanwege de grote toename van de AUC van rifabutine kan een verlaging van de dosis rifabutine naar 150 mg 3 keer per week aangewezen zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir als farmacokinetische versterker.

Tabel 1: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen-klasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	<p>↓ voriconazol (39%, 24%)</p> <p>↑ ketoconazol (3,4-voudig, 55%)</p> <p>↑ itraconazol^a, ↑ erytromycine</p> <p>↓ atovaquon</p> <p>↑ bedaquiline</p> <p>delamanid</p>	<p>Gelijktijdige toediening van voriconazol en ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker dient te worden vermeden tenzij een beoordeling van de baten/risicoverhouding voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.</p> <p>Ritonavir remt het door CYP3A gemedieerde metabolisme van ketoconazol. Vanwege een verhoogde incidentie van gastro-intestinale en hepatische bijwerkingen dient een verlaging van de dosis ketoconazol te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met ritonavir.</p> <p>Ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker remt CYP3A4 en als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van itraconazol en erytromycine stijgen. Zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer erytromycine of itraconazol gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.</p> <p>Ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker induceert glucuronidering en als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van atovaquon stijgen. Zorgvuldige controle van de serumconcentraties of therapeutische effecten wordt aanbevolen wanneer atovaquon gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.</p> <p>Er is geen onderzoek naar interactie met alleen ritonavir beschikbaar. Vanwege het risico op bijwerkingen van bedaquiline dient gelijktijdige toediening te worden vermeden. Indien het voordeel opweegt tegen het risico, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van bedaquiline met ritonavir. Een frequentere controle van het electrocardiogram en controle van transaminasen wordt aanbevolen (zie SmPC van bedaquiline).</p> <p>Er is geen onderzoek naar interactie met alleen ritonavir beschikbaar. In een onder-</p>

Tabel 1: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen-klasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	<p>↑claritromycine (77%, 31%), ↓14-OH-claritromycinemetaboliet (100%, 99%)</p> <p>sulfamethoxazol/trimethoprim</p> <p>↑fusidinezuur</p> <p>rifampicine</p>	<p>zoek naar geneesmiddeleninteractie met delamanid 100 mg tweemaal daags en lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen, was de blootstelling aan de delamanidmetaboliet DM-6705 30% hoger. Wanneer gelijktijdige toediening van delamanid met ritonavir als noodzakelijk wordt geacht, wordt zeer frequente ecg-controle gedurende de volledige behandelingsperiode met delamanid aanbevolen, vanwege het risico op QTc-verlenging door DM-6705 (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de SmPC van delamanid).</p> <p>Vanwege de grote therapeutische breedte van claritromycine zou dosisverlaging niet nodig moeten zijn bij patiënten met een normale nierfunctie. Doses claritromycine hoger dan 1 g per dag mogen niet gelijktijdig worden toegediend met ritonavir als farmacokinetische versterker. Voor patiënten met een verminderde nierfunctie dient een verlaging van de dosis claritromycine te worden overwogen: voor patiënten met een creatinineklaring van 30 tot 60 ml/min dient de dosis te worden verlaagd met 50%, voor patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min dient de dosis te worden verlaagd met 75%.</p> <p>Een wijziging van de dosis sulfamethoxazol/trimethoprim tijdens gelijktijdige behandeling met ritonavir zou niet nodig moeten zijn.</p> <p>Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van zowel fusidinezuur als ritonavir en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Rifampicine is een krachtige CYP3A4-inductor. Dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan PF-07321332/ritonavir en een mogelijk verlies van de virologische respons. Gelijktijdig gebruik van rifampicine met Paxlovid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>

Tabel 1: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen-klasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
Anti-hiv	<p>↑efavirenz (21%)</p> <p>↑maraviroc (161%, 28%)</p> <p>↓raltegravir (16%, 1%)</p> <p>↓zidovudine (25%, NB)</p>	<p>Bij gelijktijdige toediening van efavirenz met ritonavir is een hogere frequentie bijwerkingen (bijv. duizeligheid, nausea, paresthesie) en laboratoriumafwijkingen (verhoogde leverenzymen) waargenomen.</p> <p>Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van maraviroc als gevolg van CYP3A-remming. Maraviroc kan met ritonavir worden gegeven om de blootstelling aan maraviroc te verhogen. Raadpleeg voor meer informatie de SmPC van maraviroc.</p> <p>Gelijktijdige toediening van ritonavir en raltegravir leidt tot een geringe daling van de concentraties raltegravir.</p> <p>Ritonavir kan glucuronidering van zidovudine induceren. Dit leidt tot licht verlaagde concentraties zidovudine. Dosiswijzigingen hoeven niet nodig te zijn.</p>
Anti-HCV	↑glecaprevir/pibrentasvir	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van P-gp-, BCRP- en OATP1B-remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir en Paxlovid wordt niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op ALAT-verhogingen die verband houden met een verhoogde blootstelling aan glecaprevir.
Antipsychotica	<p>↑clozapine, ↑pimozide</p> <p>↑haloperidol, ↑risperidon, ↑thioridazine</p> <p>↑lurasidon</p>	<p>Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van clozapine en pimozide en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Ritonavir remt waarschijnlijk CYP2D6 en als gevolg daarvan wordt verwacht dat de concentraties van haloperidol, risperidon en thioridazine stijgen. Zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretrovirale doses ritonavir.</p> <p>Vanwege CYP3A-remming door ritonavir wordt verwacht dat de concentraties lurasidon stijgen. Gelijktijdige toediening met lurasidon is gecontra-indiceerd (zie ru-</p>

Tabel 1: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen-klasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	↑quetiapine	briek 4.3). Vanwege CYP3A-remming door ritonavir wordt verwacht dat de concentraties quetiapine stijgen. Gelijktijdige toediening van Paxlovid en quetiapine is gecontra-indiceerd, omdat de aan quetiapine gerelateerde toxiciteit kan toenemen (zie rubriek 4.3).
β2-agonist (langwerkend)	↑salmeterol	Ritonavir remt CYP3A4 en als gevolg daarvan wordt een uitgesproken verhoging van de plasmaconcentraties van salmeterol verwacht. Gelijktijdig gebruik wordt daarom niet aanbevolen.
Calciumkanaalantagonisten	↑amlodipine, ↑diltiazem, ↑nifedipine	Ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4. Als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van calciumkanaalantagonisten stijgen. Zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.
Endothelineantagonisten	↑bosentan ↑riociguat	Gelijktijdige toediening van bosentan en ritonavir kan bij <i>steady state</i> de maximale concentraties (C _{max}) en de AUC van bosentan verhogen. Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A- en P-gp-remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van riociguat met Paxlovid wordt niet aanbevolen (raadpleeg de SmPC van riociguat).
Ergotderivaten	↑dihydro-ergotamine, ↑ergometrine, ↑ergotamine, ↑methyleergometrine	Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van ergotderivaten en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Middelen voor maag-darmmotiliteit	↑cisapride	Verhoogde plasmaconcentraties van cisapride. Daarbij een verhoogd risico op ernstige aritmieën door dit middel, daarom is gelijktijdig gebruik met Paxlovid gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Kruidenproducten	sint-janskruid	Kruidenpreparaten die sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>) bevatten kunnen de plasmaconcentraties verlagen en de klinische effecten van PF-07321332 en ritonavir verminderen, daarom is gelijktijdig gebruik met Paxlovid gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
HMG-CoA-	↑atorvastatine,	HMG-CoA-reductaseremmers die in hoge

Tabel 1: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen-klasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
reductaseremmers	fluvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine	mate afhankelijk zijn van CYP3A-metabolisme, zoals lovastatine en simvastatine, hebben naar verwachting uitgesproken verhoogde plasmaconcentraties bij gelijktijdig gebruik van ritonavir toegediend als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker. Aangezien verhoogde concentraties van lovastatine en simvastatine patiënten gevoeliger kunnen maken voor myopathieën, waaronder rhabdomyolyse, is de combinatie van deze geneesmiddelen met ritonavir gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is minder afhankelijk van CYP3A voor het metabolisme. Hoewel de eliminatie van rosuvastatine niet afhankelijk is van CYP3A, is toch een toename van de blootstelling aan rosuvastatine gemeld bij gelijktijdige toediening van ritonavir. Het mechanisme van deze interactie is niet duidelijk, maar kan het gevolg zijn van transporteiwitremming. Bij gebruik met ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel, dient de laagst mogelijke dosis atorvastatine of rosuvastatine te worden toegediend. Het metabolisme van pravastatine en fluvastatine is niet afhankelijk van CYP3A. Er worden geen interacties met ritonavir verwacht. Indien behandeling met een HMG-CoA-reductaseremmer is aangewezen, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen.
Hormonale anticonceptie	↓ethinylestradiol (40%, 32%)	Bij gelijktijdig gebruik van ritonavir toegediend als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker, dient een barrièremethode of een andere niet-hormonale anticonceptiemethode te worden overwogen, vanwege dalingen in de concentraties ethinylestradiol. Ritonavir verandert waarschijnlijk het bloedingsprofiel van de uterus en vermindert waarschijnlijk de effectiviteit van anticonceptiva die estradiol bevatten.
Immunosuppressiva	↑ciclosporine, ↑tacrolimus, ↑everolimus	Ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van ciclosporine, tacrolimus of everolimus stijgen. Zorgvuldige controle van de thera-

Tabel 1: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen-klasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
		peutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.
Lipidenwijzigende middelen	↑lomitapide	CYP3A4-remmers verhogen de blootstelling aan lomitapide, waarbij krachtige remmers de blootstelling met een factor 27 verhogen. Als gevolg van CYP3A-remming door ritonavir wordt verwacht dat de concentraties van lomitapide stijgen. Gelijktijdig gebruik van Paxlovid met lomitapide is gecontra-indiceerd (zie de voorschrijfinformatie van lomitapide) (zie rubriek 4.3).
Fosfodiësterase (PDE5)-remmers	↑avanafil (13-voudig, 2,4-voudig) ↑sildenafil (11-voudig, 4-voudig) ↑tadalafil (124%, ↔) ↑vardenafil (49-voudig, 13-voudig)	Gelijktijdig gebruik van avanafil met Paxlovid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van sildenafil voor de behandeling van een erectiestoornis met ritonavir toegediend als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker. De doses sildenafil dienen in geen geval hoger te zijn dan 25 mg in 48 uur. Gelijktijdig gebruik van sildenafil met Paxlovid is gecontra-indiceerd bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van tadalafil voor de behandeling van een erectiestoornis met ritonavir toegediend als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker. Gebruik verlaagde doses niet hoger dan 10 mg tadalafil om de 72 uur met intensievere controle op bijwerkingen. Gelijktijdig gebruik van vardenafil met Paxlovid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Sedativa/hypnotica	↑clorzepaat, ↑diazepam, ↑estazolam, ↑flurazepam ↑oraal en parenteraal midazolam	Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van clorzepaat, diazepam, estazolam en flurazepam en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Midazolam wordt uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening met Paxlovid kan een grote stijging in

Tabel 1: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen-klasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	<p>↑triazolam (>20-voudig, 87%)</p> <p>↓pethidine (62%, 59%), ↑norpethidinemetaboliët (47%, 87%)</p> <p>↑alprazolam (2,5-voudig, ↔)</p> <p>↑buspiron</p>	<p>de concentratie midazolam veroorzaken. De plasmaconcentraties van midazolam zijn naar verwachting aanzienlijk hoger wanneer midazolam oraal wordt gegeven. Paxlovid dient daarom niet gelijktijdig te worden toegediend met oraal toegediende midazolam (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Paxlovid en parenteraal midazolam. Gegevens over gelijktijdig gebruik van parenteraal midazolam met andere proteaseremmers wijzen op 3 tot 4 keer hogere plasmaconcentraties van midazolam. Indien Paxlovid gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, dient dit te worden gedaan op een intensievecareafdeling (IC-afdeling) of vergelijkbare setting met nauwlettende klinische controle en geschikte medische behandeling in het geval van een onderdrukte ademhaling en/of langdurige sedatie. Aanpassing van de dosering van midazolam dient te worden overwogen, met name als er meer dan één dosis midazolam wordt toegediend.</p> <p>Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van triazolam en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Het gebruik van pethidine en ritonavir is gecontra-indiceerd vanwege de verhoogde concentraties van de metaboliët, norpethidine, die zowel een analgetische als een CZS-stimulerende activiteit heeft. Verhoogde concentraties van norpethidine kunnen het risico op effecten op het CZS (bijv. insulten) verhogen (zie rubriek 4.3).</p> <p>Het metabolisme van alprazolam wordt geremd na de introductie van ritonavir. Voorzichtigheid is geboden tijdens de eerste paar dagen wanneer alprazolam gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir, toegediend als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker, voordat inductie van het metabolisme van alprazolam ontstaat.</p> <p>Ritonavir toegediend als farmacokinetische</p>

Tabel 1: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen-klasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
		versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A en als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van buspiron stijgen. Zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer buspiron gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.
Slaapmiddel	↑zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem en ritonavir kunnen gelijktijdig worden toegediend met zorgvuldige controle op overmatige sedatieve effecten.
Stoppen met roken	↓bupropion (22%, 21%)	Bupropion wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2B6. Gelijktijdige toediening van bupropion met herhaalde doses ritonavir verlaagt naar verwachting de concentraties van bupropion. Deze effecten worden beschouwd als inductie van het metabolisme van bupropion. Omdat is aangetoond dat ritonavir <i>in vitro</i> ook CYP2B6 remt, dient de aanbevolen dosis bupropion echter niet overschreden te worden. In tegenstelling tot bij langdurige toediening van ritonavir, was er geen aanzienlijke interactie met bupropion na kortdurende toediening van lage doses ritonavir (200 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen). Dit wijst erop dat de dalingen in de concentraties bupropion enkele dagen na aanvang van gelijktijdige toediening van ritonavir kunnen zijn begonnen.
Steroïden	inhalatie-, injecteerbaar of intranasaal fluticasonpropionaat, budesonide, triamcinolon	De effecten van systemische corticosteroiden, waaronder het syndroom van Cushing en bijniersuppressie (er werd gezien dat de plasmacortisolconcentraties 86% verlaagd waren), zijn gemeld bij patiënten die ritonavir kregen en inhalatie- of intranasaal fluticasonpropionaat; vergelijkbare effecten zouden ook kunnen optreden met andere corticosteroiden die worden gemetaboliseerd door CYP3A, bijv. budesonide en triamcinolon. Gelijktijdige toediening van ritonavir, toegediend als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker, en deze glucocorticoïden wordt daarom niet aanbevolen, tenzij het mogelijke voordeel van de behandeling opweegt tegen het risico op effecten van systemische corticosteroiden. Een verlaging van de dosis glucocorticoïden dient te worden overwogen met nauwlettende controle van lokale en systemische effecten, of

Tabel 1: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen-klasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	<p>↑dexamethason</p> <p>↑prednisolon (28%, 9%)</p>	<p>het overstappen op een glucocorticoïde die geen substraat voor CYP3A4 is (bijv. beclomethason). Bovendien kan in het geval van stoppen met glucocorticoïden een geleidelijke dosisverlaging over een langere periode nodig zijn.</p> <p>Ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A en als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van dexamethason stijgen. Zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer dexamethason gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.</p> <p>Zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer prednisolon gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir. De AUC van de metaboliet van prednisolon nam toe met 37% en 28% na respectievelijk 4 en 14 dagen ritonavir.</p>
Schildklierhormoon-substitutie therapie	levothyroxine	Er zijn na het in de handel brengen gevallen gemeld die wijzen op een mogelijke interactie tussen producten die ritonavir bevatten en levothyroxine. Schildklierstimulerend hormoon (TSH) dient te worden gecontroleerd bij patiënten die worden behandeld met levothyroxine, ten minste de eerste maand na aanvang en/of het beëindigen van de behandeling met ritonavir.

Afkortingen: ALAT=alanineaminotransferase; AUC=area under the curve.

Effect van andere geneesmiddelen op PF-07321332

Gelijktijdige toediening van meerdere orale doses van 200 mg itraconazol verhoogde de AUC_{tau} en C_{max} van PF-07321332. De ratio's van de gecorrigeerde geometrisch gemiddelden (90%-BI) van de AUC_{tau} en C_{max} van PF-07321332 bedroegen respectievelijk 138,82% (129,25%; 149,11%) en 118,57% (112,50%; 124,97%), wanneer PF-07321332/ritonavir gelijktijdig werd toegediend met meerdere dosis itraconazol, vergeleken met toediening van alleen PF-07321332/ritonavir.

Gelijktijdige toediening van meerdere orale doses van 300 mg carbamazepine verlaagde de AUC_{inf} en C_{max} van PF-07321332. De ratio's van de gecorrigeerde geometrisch gemiddelden van de AUC_{inf} en C_{max} van PF-07321332 (90%-BI) bedroegen respectievelijk 44,50% (33,77%; 58,65%) en 56,82% (47,04%; 68,62%), na gelijktijdige toediening van 300 mg/100 mg PF-07321332/ritonavir met meerdere orale doses carbamazepine, vergeleken met toediening van alleen PF-07321332/ritonavir.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Paxlovid bij zwangere vrouwen die informatie opleveren over het geneesmiddelgerelateerde risico van ongewenste effecten op de ontwikkeling van de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met Paxlovid en als voorzorgsmaatregel gedurende nog 7 dagen na voltooiing van de behandeling met Paxlovid.

Het gebruik van ritonavir kan de werkzaamheid van gecombineerde hormonale anticonceptiva verminderen. Patiënten die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken, moet worden geadviseerd om een andere effectieve anticonceptiemethode, of een extra barrièremethode voor anticonceptie, te gebruiken tijdens behandeling met Paxlovid. Dit moet worden voortgezet tot één menstruatiecycclus na stopzetting van Paxlovid (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Paxlovid bij zwangere vrouwen.

Er was geen PF-07321332-gerelateerd effect op de foetale morfologie of embryo-foetale levensvatbaarheid voor elke dosis getest tijdens toxiciteitsonderzoeken naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten of konijnen. Er werden wel lagere lichaamsgewichten van foetussen waargenomen bij konijnen (zie rubriek 5.3).

De gegevens van een groot aantal vrouwen die tijdens de zwangerschap werden blootgesteld aan ritonavir geven geen aanwijzingen voor een stijging van het percentage geboortefwijkingen vergeleken met de percentages die werden waargenomen in populatiegebaseerde surveillancesystemen voor geboortefwijkingen.

Gegevens over het gebruik van ritonavir bij dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Paxlovid wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken tenzij de klinische conditie behandeling met Paxlovid noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij vrouwen die borstvoeding geven tijdens een behandeling met Paxlovid.

Het is niet bekend of PF-07321332 in de moedermelk van mensen of dieren wordt uitgescheiden, wat de effecten ervan zijn op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen en of er effecten zijn op de melkproductie. In een beperkte hoeveelheid gepubliceerde gegevens wordt gemeld dat ritonavir aanwezig is in moedermelk. Er is geen informatie over de effecten van ritonavir op een pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt of op de melkproductie. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet als voorzorgsmaatregel worden gestaakt tijdens en tot 7 dagen na voltooiing van de behandeling met Paxlovid.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Paxlovid (PF-07321332 en ritonavir) of ritonavir alleen op de vruchtbaarheid bij de mens. Zowel PF-07321332 als ritonavir, apart onderzocht, hadden geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Paxlovid heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen tijdens een behandeling met Paxlovid (PF-07321332/ritonavir, 300 mg/100 mg) om de 12 uur gedurende 5 dagen en gedurende 34 dagen na de laatste dosis waren: dysgeusie (5,6%), diarree (3,1%), hoofdpijn (1,4%) en braken (1,1%).

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen in tabel 2 worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Bijwerkingen van Paxlovid

Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerkingen
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Dysgeusie, hoofdpijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, braken

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

De behandeling van overdosering met Paxlovid dient te bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen zoals het bewaken van de vitale functies en het observeren van de klinische toestand van de patiënt. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met Paxlovid.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: {categorie}, ATC-code: **nog niet toegewezen**

Werkingsmechanisme

PF-07321332 is een peptidomimetische remmer van de SARS-CoV-2-hoofdprotease (Mpro), ook wel 3C-like-protease (3CLpro) of nsp5-protease genoemd. Remming van de SARS-CoV-2-Mpro zorgt ervoor dat het eiwit geen polyproteïnevoorlopers kan verwerken, waardoor replicatie van het virus wordt voorkomen.

Ritonavir remt het door CYP3A gemedieerde metabolisme van PF-07321332, waardoor verhoogde plasmaconcentraties van PF-07321332 ontstaan.

Antivirale activiteit

PF-7321332 vertoonde antivirale activiteit tegen SARS-CoV-2-infectie van dNHBE-cellen, een primaire, humane epitheelcellijn van longalveoli (EC₅₀-waarde van 61,8 nM en EC₉₀-waarde van 181 nM), na 3 dagen blootstelling aan het geneesmiddel. PF-07321332 had een antivirale activiteit in celcultuur (EC₅₀-waarden in het lage nanomolaire bereik ≤ 3 -voudig vergeleken met USA-WA1/2020) tegen SARS-CoV-2-isolaten die behoren tot de alfa (B.1.1.7), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), lambda (C.37), mu (B.1.621) en omikron (B.1.1.529)-varianten. De bèta (B.1.351)-variant was de minst gevoelige geteste variant, met een gevoeligheid die ongeveer 3,3 keer minder was dan het USA-WA1/2020-isolaat.

Resistentie

Momenteel is er geen informatie beschikbaar over antivirale resistentie voor PF-07321332 bij SARS-CoV-2. Onderzoeken ter evaluatie van selectie van resistentie tegen PF-07321332 met SARS-CoV-2 in celcultuur en klinische onderzoeken zijn niet voltooid. Er is alleen een in-vitro-onderzoek naar resistentieselectie met rattenhepatitisvirus (MHV, *murine hepatitis virus*)-Mpro beschikbaar. Er werd een 4,4- tot 5-voudige vermindering aangetoond van de gevoeligheid van PF-07321332 tegen gemuteerde virussen met 5 mutaties (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) in de MHV-Mpro na 10 passages in celcultuur. De relevantie hiervan voor SARS-CoV-2 is niet bekend.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van Paxlovid is gebaseerd op de tussentijdse analyse en de ondersteunende eindanalyse van EPIC-HR, een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2/3-onderzoek bij niet in het ziekenhuis opgenomen, symptomatische volwassen deelnemers met een in het laboratorium bevestigde diagnose van een SARS-CoV-2-infectie. Geschikte deelnemers waren 18 jaar of ouder met ten minste 1 van de volgende risicofactoren voor progressie naar ernstige ziekte: diabetes, overgewicht (BMI >25), chronische longziekte (waaronder astma), chronische nierziekte, huidige roker, immunosuppressieve aandoening of behandeling met immunosuppressieve middelen, cardiovasculaire aandoening, hypertensie, sikkelcelaandoening, neurologische ontwikkelingsstoornissen, actieve kanker, afhankelijkheid van medische technologie, of waren 60 jaar of ouder ongeacht comorbiditeiten. Deelnemers bij wie de COVID-19-symptomen ≤ 5 dagen geleden waren begonnen, werden in het onderzoek opgenomen. Personen met een voorgeschiedenis van een eerdere COVID-19-infectie of -vaccinatie werden uitgesloten van het onderzoek.

De deelnemers werden gerandomiseerd (1:1) naar Paxlovid (PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg) of placebo oraal om de 12 uur gedurende 5 dagen. Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage deelnemers met een COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopname of overlijden ongeacht de oorzaak tot en met dag 28. De analyse werd uitgevoerd in de gemodificeerde *intention-to-treat* (mITT)-analyseset (alle behandelde proefpersonen bij wie de symptomen ≤ 3 dagen geleden waren begonnen en die in de uitgangssituatie geen behandeling met een monoklonaal antilichaam [mAb, *monoclonal antibody*] voor COVID-19 kregen en die naar verwachting niet zouden krijgen), de mITT1-analyseset (alle behandelde proefpersonen bij wie de symptomen ≤ 5 dagen geleden waren begonnen en die in de uitgangssituatie geen therapeutische mAb-behandeling voor COVID-19 kregen en die naar verwachting niet zouden krijgen), en de mITT2-analyseset (alle behandelde proefpersonen bij wie de symptomen ≤ 5 dagen geleden waren begonnen).

In totaal werden 2.246 deelnemers gerandomiseerd naar Paxlovid of placebo. In de uitgangssituatie was de gemiddelde leeftijd 46 jaar, waarbij 13% van de deelnemers 65 jaar of ouder was (3% was 75 jaar of ouder); 51% was mannelijk; 72% was blank, 5% had een donkere huidskleur en 14% was Aziatisch; 45% was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst; bij 66% van de deelnemers waren de symptomen ≤ 3 dagen vóór het starten van de onderzoeksbehandeling begonnen; 81% had een BMI ≥ 25 kg/m² (37% een BMI ≥ 30 kg/m²); 12% had diabetes mellitus; minder dan 1% van de onderzoeks populatie had een immuundeficiëntie, 47% van de deelnemers was serologisch negatief in de uitgangssituatie en 51% was serologisch positief. De gemiddelde (SD) virusbelasting in de uitgangssituatie was 4,63 log₁₀ kopieën/ml (2,87); 26% van de deelnemers had een virusbelasting in de uitgangssituatie van

>10⁷ (kopieën/ml); 6,2% van de deelnemers kreeg een therapeutische mAb-behandeling voor COVID-19 op het moment van de randomisatie of zou die naar verwachting krijgen, en werd uitgesloten van de mITT- en de mITT1-analyses. De primaire SARS-CoV-2-variant in beide behandelarmen was delta (98%), met name clade 21J (op basis van interim-analyse).

De demografische en ziektekenmerken in de uitgangssituatie waren in de Paxlovid- en de placebo-groep in evenwicht.

De bepaling van de primaire werkzaamheid was gebaseerd op een geplande interim-analyse van 774 deelnemers in de mITT-populatie. De geschatte risicovermindering was -6,3% met een niet-aangepast 95%-BI van (-9,0%; -3,6%), en een 95%-BI van (-10,61%; -2,02%) wanneer aangepast voor multipliciteit. De tweezijdige p-waarde was <0,0001 met een tweezijdig significantieniveau van 0,002.

In tabel 3 worden de resultaten weergegeven van het primaire eindpunt in de mITT1-analysepopulatie voor de volledige dataset bij de uiteindelijke voltooiing van het onderzoek.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten bij niet in het ziekenhuis opgenomen volwassenen met COVID-19, behandeld binnen 5 dagen na aanvang van de symptomen, die in de uitgangssituatie geen behandeling met een monoklonaal antilichaam voor COVID-19 kregen (mITT1-analyseset)

	Paxlovid (N=1.039)	Placebo (N=1.046)
COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopname of overlijden ongeacht de oorzaak tot en met dag 28		
n (%)	8 (0,8%)	66 (6,3%)
Daling vergeleken met placebo ^a [95%-BI], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Overlijden ongeacht de oorzaak tot en met dag 28, %	0	12 (1,1%)

Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval.

- a. Het geschatte cumulatieve percentage deelnemers dat in het ziekenhuis werd opgenomen of overleed tot en met dag 28 werd voor elke behandelgroep berekend met de Kaplan-Meier-methode, waarbij proefpersonen zonder status van ziekenhuisopname en overlijden tot en met dag 28 werden gecensureerd op het moment van stopzetting van de studie.

De geschatte risicovermindering was -5,8% met 95%-BI van (-7,8%; -3,8%) bij deelnemers die binnen 3 dagen na aanvang van symptomen werden behandeld, en -5,2% met 95%-BI van (-7,9%; -2,5%) in de mITT1-subgroep van deelnemers die later dan 3 dagen na aanvang van symptomen werden behandeld.

In de mITT- en de mITT2-analysepopulaties werden overeenkomstige resultaten waargenomen. In de uiteindelijke mITT-analysepopulatie werden in totaal 1.379 proefpersonen opgenomen. Het aantal voorvallen bedroeg 5/697 (0,72%) in de Paxlovid-groep en 44/682 (6,45%) in de placebo-groep.

Tabel 4: Progressie van COVID-19 (ziekenhuisopname of overlijden) tot en met dag 28 bij symptomatische volwassenen met een verhoogd risico op progressie naar ernstige ziekte; mITT1-analyseset

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Aantal patiënten	N=1.039	N=1.046
Serologie negatief	n=487	n=505
Patiënten met ziekenhuisopname of die overleden ^a (%)	7 (1,4%)	58 (11,5%)
Geschat percentage over 28 dagen [95%-BI], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Daling vergeleken met placebo [95%-BI]	-10,25 (-13,28; -7,21)	
p-waarde	p<0,0001	
Serologie positief	n=540	n=528

Patiënten met ziekenhuisopname of die overleden ^a (%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)
Geschat percentage over 28 dagen [95%-BI], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Daling vergeleken met placebo [95%-BI]	-1,34 (-2,45; -0,23)	
p-waarde	p=0,0180	

Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval; mITT=gemodificeerde *intention-to-treat*. Alle deelnemers willekeurig toegewezen aan een onderzoeksinterventie die ten minste 1 dosis van de onderzoeksinterventie innamen, die in de uitgangssituatie geen therapeutische behandeling voor COVID-19 met een monoklonaal antilichaam kregen en die naar verwachting niet zouden krijgen, en die werden behandeld ≤ 5 dagen na aanvang van de symptomen van COVID-19.

Seropositiviteit werd gedefinieerd als een positief resultaat verkregen met een serologische immunoassay specifiek voor antilichamen van de gastheer tegen virale S- of N-eiwitten.

Het verschil in de percentages in de 2 behandelingsgroepen en het bijbehorende

95%-betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op een normale benadering van de gegevens worden weergegeven.

a. COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopname of overlijden ongeacht de oorzaak.

Resultaten voor de werkzaamheid voor mITT1 waren consistent over de subgroepen van deelnemers, met inbegrip van leeftijd (≥ 65 jaar), BMI (BMI >25 en BMI >30) en diabetes.

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SmPC aanpassen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting van de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Paxlovid in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van PF-07321332/ritonavir werd onderzocht bij gezonde deelnemers.

Ritonavir wordt toegediend met PF-07321332 als farmacokinetische versterker, wat leidt tot hogere systemische concentraties PF-07321332.

Na herhaalde doses PF-07321332/ritonavir van 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg en 500 mg/100 mg tweemaal daags toegediend, blijkt de toename van de systemische blootstelling bij *steady state* niet proportioneel te zijn met de dosis, maar minder dan dat. Bij meervoudige toediening over 10 dagen werd de *steady state* bereikt op dag 2 met een ongeveer tweevoudige accumulatie. De systemische blootstellingen op dag 5 waren bij alle doses vergelijkbaar met dag 10.

Absorptie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg bedroegen de geometrisch gemiddelde C_{max} en AUC_{inf} van PF-07321332 bij *steady state* respectievelijk 2,21 $\mu\text{g/ml}$ en 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$. De mediane tijd tot C_{max} (T_{max}) bedroeg 3 uur. De rekenkundig gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 6,1 uur.

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg bedroegen de geometrisch gemiddelde C_{max} en AUC_{inf} van ritonavir respectievelijk 0,36 $\mu\text{g/ml}$ en 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$. De mediane tijd tot C_{max} (T_{max}) bedroeg 3,98 uur. De rekenkundig gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 6,1 uur.

Effect van voedsel op orale absorptie

Dosering met een vetrijke maaltijd verhoogde de blootstelling aan PF-07321332 in bescheiden mate (een stijging van ongeveer 15% van de gemiddelde C_{max} en een toename van 1,6% van de gemiddelde AUC_{last}) vergeleken met een nuchtere toestand na toediening van een suspensie van PF-07321332 die gelijktijdig werd toegediend met ritonavir-tabletten.

Distributie

De eiwitbinding van PF-07321332 in humaan plasma bedraagt ongeveer 69%.

De eiwitbinding van ritonavir in humaan plasma bedraagt ongeveer 98-99%.

Biotransformatie

Beoordeling van PF-07321332 in in-vitro-onderzoeken zonder gelijktijdige toediening van ritonavir wijzen erop dat PF-07321332 voornamelijk door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd. PF-07321332 veroorzaakt *in vitro* bij klinisch relevante concentraties geen reversibele remming van CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 of CYP1A2. PF-07321332 is geen inductor of substraat van andere CYP-enzymen dan CYP3A, waarvan PF-07321332/ritonavir een remmer is. Toediening van PF-07321332 met ritonavir remt het metabolisme van PF-07321332. In plasma was de enige waargenomen geneesmiddelgerelateerde stof onveranderd PF-07321332. In de feces en urine werden minder belangrijke oxidatieve metabolieten waargenomen.

In in-vitro-onderzoeken met gebruik van humane levermicrosomen werd aangetoond dat cytochroom P450 3A (CYP3A) de belangrijkste isovorm is die bij het metabolisme van ritonavir betrokken is, hoewel CYP2D6 ook bijdraagt aan de vorming van oxidatiemetaboliet M-2.

Lage doses ritonavir hebben ingrijpende effecten laten zien op de farmacokinetiek van andere proteaseremmers (en andere door CYP3A4 gemetaboliseerde producten), en andere proteaseremmers kunnen de farmacokinetiek van ritonavir beïnvloeden.

Eliminatie

De belangrijkste eliminatieroute van PF-07321332 bij toediening met ritonavir was uitscheiding via de nieren van intact geneesmiddel. Ongeveer 49,6% en 35,3% van 300 mg toegediend PF-07321332 werd teruggevonden in respectievelijk de urine en de feces. PF-07321332 was de belangrijkste geneesmiddelgerelateerde stof, met kleine hoeveelheden metabolieten die ontstonden door hydrolyse-acties in uitscheidingsproducten. In plasma was de enige kwantificeerbare geneesmiddelgerelateerde stof onveranderd PF-07321332.

In onderzoeken bij mensen met radioactief gelabelde ritonavir werd aangetoond dat de eliminatie van ritonavir hoofdzakelijk geschiedde via het hepatobiliaire systeem. Ongeveer 86% van het radiolabel werd teruggevonden in de ontlasting, waarvan een gedeelte naar verwachting niet-geabsorbeerde ritonavir is.

Specifieke populaties

De farmacokinetiek van PF-07321332/ritonavir gebaseerd op leeftijd en geslacht is niet geëvalueerd.

Rassengroepen of etnische groepen

De systemische blootstelling bij Japanse deelnemers was numeriek lager, maar was klinisch representatief niet anders dan bij westerse deelnemers.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Vergeleken met gezonde controlepersonen zonder verminderde nierfunctie waren de C_{max} en de AUC van PF-07321332 bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie respectievelijk 30% en 24%

hoger, bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie respectievelijk 38% en 87% hoger, en bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie respectievelijk 48% en 204% hoger.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Vergeleken met gezonde controlepersonen zonder verminderde leverfunctie was de farmacokinetiek van PF-07321332 bij proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie niet significant anders. De gecorrigeerde geometrisch gemiddelde ratio (90%-BI) van de AUC_{inf} en C_{max} van PF-07321332, waarbij een matig verminderde leverfunctie (test) werd vergeleken met een normale leverfunctie (referentie), bedroeg respectievelijk 98,78% (70,65%; 138,12%) en 101,96% (74,20%; 140,11%).

PF-07321332/ritonavir is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Onderzoeken naar interacties uitgevoerd met PF-07321332/ritonavir

CYP3A4 was de belangrijkste bijdragende factor aan het oxidatieve metabolisme van PF-07321332, wanneer PF-07321332 alleen werd getest in humane levermicrosomen. Ritonavir is een remmer van CYP3A en verhoogt de plasmaconcentraties van PF-07321332 en andere geneesmiddelen die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd. Ondanks dat PF-07321332 gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir als farmacokinetische versterker, bestaat de kans dat krachtige remmers en inductoren de farmacokinetiek van PF-07321332 veranderen.

PF-07321332 veroorzaakt *in vitro* bij klinisch relevante concentraties geen reversibele remming van CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 of CYP1A2. Uit resultaten van *in-vitro*-onderzoeken is gebleken dat PF-07321332 een inductor van CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 en CYP2C9 kan zijn. De klinische relevantie is niet bekend. Gebaseerd op *in-vitro*-gegevens is de kans dat PF-07321332 BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 en OCT2 remt, klein. Er bestaat een kans dat PF-07321332 bij klinisch relevante concentraties MDR1, MATE1, OCT1 en OATP1B1 remt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken naar de veiligheid met PF-07321332 in combinatie met ritonavir uitgevoerd.

PF-07321332

Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde doses en genotoxiciteit hebben geen risico door PF-07321332 aan het licht gebracht. Er werden geen bijwerkingen waargenomen in onderzoeken naar vruchtbaarheid en embryo-foetale ontwikkeling bij ratten. In een onderzoek bij drachtige konijnen werd een ongewenste afname in het lichaamsgewicht van de foetussen gevonden in afwezigheid van significante maternale toxiciteit. De systemische blootstelling (AUC₂₄) bij konijnen bij de maximale dosis zonder bijwerking op het lichaamsgewicht van de foetussen was naar schatting ongeveer 3 keer hoger dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen therapeutische dosis van Paxlovid.

Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit uitgevoerd met PF-07321332.

Ritonavir

Toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering van ritonavir bij dieren hebben geleid tot de identificatie van de belangrijkste doelorganen zoals de lever, retina, schildklier en de nieren. De leverafwijkingen betroffen hepatocellulaire, biliare en fagocyttaire elementen en gingen gepaard met stijgingen van de leverenzymen. Hyperplasie van het pigmentepitheel van de retina en retinadegeneratie zijn waargenomen in alle knaagdieronderzoeken die zijn uitgevoerd met ritonavir, maar zijn niet waargenomen bij honden. Er zijn ultrastructureel aanwijzingen dat deze retina-afwijkingen een gevolg kunnen zijn van fosfolipidose. Klinische onderzoeken leverden echter geen aanwijzingen op voor oogafwijkingen veroorzaakt door het geneesmiddel bij mensen. Alle schildklierafwijkingen waren na het staken van de toediening van ritonavir reversibel. Klinisch onderzoek bij mensen heeft geen klinisch belangrijke veranderingen in de schildklierfunctietests aangetoond.

Nierafwijkingen, waaronder degeneratie van de tubuli, chronische ontsteking en proteïnurie, zijn waargenomen bij ratten en er wordt verondersteld dat dit kan worden toegeschreven aan een soort-specifieke spontane ziekte. Verder werden bij klinische onderzoeken geen klinisch belangrijke nierafwijkingen waargenomen.

Onderzoek naar genotoxiciteit heeft geen risico door ritonavir aangetoond. Langetermijnonderzoeken naar de carcinogeniciteit van ritonavir bij muizen en ratten heeft een tumorigeen potentieel specifiek voor deze soorten aangetoond, maar dit wordt niet relevant geacht voor mensen. Ritonavir veroorzaakte geen effecten op de vruchtbaarheid bij ratten. Ontwikkelingstoxiciteit waargenomen bij ratten (embryo-sterfte, verlaagd foetaal lichaamsgewicht en vertraagde ossificatie en viscerale veranderingen, waaronder vertraagd indalen van de testes) trad voornamelijk op bij een toxische dosis voor de moeder. Ontwikkelingstoxiciteit bij konijnen (embryo-sterfte, kleinere nestgrootte en verlaagde foetale gewichten) trad op bij een toxische dosis voor de moeder.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

PF-07321332 filmomhulde tabletten

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal siliciumdioxide
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulling:

Hydroxypropylmethylcellulose (E464)
Titaandioxide (E171)
Polyethyleenglycol (E1521)
IJzeroxide rood (E172)

Ritonavir filmomhulde tabletten

Tabletkern:

Copovidon
Sorbitanlaureaat
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij (E551)
Calciumwaterstoffosfaat, watervrij
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Talk (E553b)
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij (E551)
Polysorbaat 80 (E433)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

1 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisters van OPA/Al/PVC-folie met 30 tabletten.

Paxlovid is verpakt in dozen met daarin 5 blisters voor de dagelijkse dosis: in totaal 30 tabletten.

Elke dagelijkse blister bevat 4 PF-07321332-tabletten en 2 ritonavir-tabletten voor de ochtend- en avonddosis.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1625/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 januari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.