PAXLOVID

▼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 nirmatrelvir.
Elke witte filmomhulde tablet bevat 100 mg ritonavir.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke roze filmomhulde tablet met 150 mg nirmatrelvir bevat 176 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Nirmatrelvir

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 en kinderen van 6 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 20 kg 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

Volwassenen
De aanbevolen dosis bij volwassenen is 300 mg nirmatrelvir (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.

Kinderen van 6 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 20 kg
De aanbevolen dosis bij kinderen van 6 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 20 kg wordt hieronder weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen dosis voor kinderen van 6 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 20 kg

Patiëntenpopulatie	**Aanbevolen dosis**
Kinderen van ≥6 jaar met een gewicht van ≥40 kg	300 mg nirmatrelvir (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
Kinderen van ≥6 jaar met een gewicht van ≥20 tot <40 kg	150 mg nirmatrelvir (één tablet van 150 mg) samen met 100 mg ritonavir (één tablet van 100 mg); de twee tabletten om de 12 uur tegelijk oraal innemen gedurende 5 dagen

Speciale aandacht voor kinderen van 6 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 20 kg tot 40 kg
Er is een verpakking specifiek voor kinderen van 6 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 20 kg tot 40 kg. Deze verpakking bevat 5 blisters met twee afzonderlijke gedeelten met in elk één tablet nirmatrelvir en één tablet ritonavir voor toediening om de 12 uur.

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 behandelkuur 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 dit geneesmiddel.

Indien de patiënt een dosis 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 [geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ≥60 ml/min tot <90 ml/min] hebben geen aangepaste dosis nodig. Bij volwassen patiënten met een matig verminderde nierfunctie (eGFR ≥30 ml/min tot <60 ml/min) of een ernstig verminderde nierfunctie [eGFR <30 ml/min, onder wie patiënten met terminaal nierfalen (*end stage renal disease*, ESRD) onder hemodialyse] dient de dosis te worden verlaagd zoals weergegeven in tabel 2 om overmatige blootstelling te vermijden. De behandeling dient elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip te worden toegediend, gedurende 5 dagen. Op dagen dat patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie hemodialyse ondergaan, dient de dosis na de hemodialyse te worden toegediend (zie rubriek 5.2).

Tabel 2: Aanbevolen dosis en schema voor volwassen patiënten met een verminderde nierfunctie

Nierfunctie	Behandelings-dagen	Dosis en dosisfrequentie
Matig verminderde nierfunctie (eGFR ≥30 tot <60 ml/min)	Dag 1-5	150 mg nirmatrelvir (één tablet van 150 mg) met 100 mg ritonavir (één tablet van 100 mg) **om de 12 uur**
Ernstig verminderde nierfunctie (eGFR <30 ml/min) onder wie degenen die hemodialyse nodig hebben	Dag 1	300 mg nirmatrelvir (twee tabletten van 150 mg) met 100 mg ritonavir (één tablet van 100 mg) **eenmaal**
	Dag 2-5	150 mg nirmatrelvir (één tablet van 150 mg) met 100 mg ritonavir (één tablet van 100 mg) **eenmaal daags**

Afkorting: eGFR = geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (*estimated glomerular filtration rate*).

Speciale aandacht voor patiënten met een MATIG verminderde nierfunctie
Er is een verpakking specifiek voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Deze verpakking bevat 5 blisters met twee afzonderlijke gedeelten met in elk één tablet nirmatrelvir en één tablet ritonavir voor toediening om de 12 uur.

Speciale aandacht voor patiënten met een ERNSTIG verminderde nierfunctie
Er is een verpakking specifiek voor patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Deze verpakking bevat 1 blister met één afzonderlijk gedeelte met daarin twee tabletten nirmatrelvir en één tablet ritonavir voor toediening eenmaal op dag 1, en vier extra afzonderlijke gedeelten met in elk één tablet nirmatrelvir en één tablet ritonavir voor toediening eenmaal daags op dag 2 tot 5.

Hoewel de veiligheid en farmacokinetiek van nirmatrelvir/ritonavir niet zijn bestudeerd bij kinderen met een verminderde nierfunctie, dient de dosisverlaging bij kinderen van 6 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 40 kg en een verminderde nierfunctie overeen te komen met de aanbevolen dosisverlaging voor volwassenen met een in dezelfde mate verminderde nierfunctie (zie tabel 2) (zie rubriek 5.2).

De dosis voor kinderen met een verminderde nierfunctie en een gewicht van minder dan 40 kg is niet bepaald.

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

Ernstig immuungecompromitteerde populatie
De gegevens over ernstig immuungecompromitteerde personen zijn beperkt. Een behandelduur van 10 dagen kan het risico op virologische rebound bij patiënten met een ernstig onderdrukt immuunsysteem (bijv. actieve hematologische maligniteiten, hematopoëtische stamceltransplantatie, behandeling met CAR-T-cellen of behandeling met B-celdepletie) helpen verminderen (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdige behandeling met een therapie die ritonavir of cobicistat bevat
De dosis 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 6 jaar of met een gewicht van minder dan 20 kg zijn niet vastgesteld.

De dosering voor kinderen van 6 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 20 kg is gebaseerd op de resultaten van een onderzoek bij kinderen (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

Dit geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). 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.

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.

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

- $Alfa_1$-adrenoreceptorantagonist: alfuzosine
- Geneesmiddelen tegen angina pectoris: ranolazine
- Antiaritmica: dronedaron, propafenon, kinidine
- Geneesmiddelen tegen kanker: neratinib, venetoclax
- Geneesmiddel tegen jicht: colchicine
- Antihistaminica: terfenadine
- Antipsychotica/neuroleptica: lurasidon, pimozide, quetiapine
- Geneesmiddelen tegen benigne prostaathyperplasie: silodosine
- Cardiovasculaire geneesmiddelen: eplerenon, ivabradine
- Ergotderivaten: dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergometrine
- Middelen voor maag-darmmotiliteit: cisapride
- Immunosuppressiva: voclosporine
- Lipidenwijzigende middelen:

o HMG-CoA-reductaseremmers: lovastatine, simvastatine
o Microsomale-triglyceridetransferproteïne (MTTP)-remmer: lomitapide

- Geneesmiddelen tegen migraine: eletriptan
- Mineralocorticoïdreceptor-antagonisten: finerenon
- Antipsychotica: cariprazine
- Opioïdantagonisten: naloxegol
- PDE5-remmers: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedativa/hypnotica: clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, orale midazolam en triazolam
- Vasopressinereceptor-antagonisten: tolvaptan

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

- Antibiotica: rifampicine, rifapentine
- Geneesmiddelen tegen kanker: apalutamide, enzalutamide
- Anticonvulsiva: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon
- Cystische fibrose transmembraanconductieregulator (CFTR)-regulatoren: lumacaftor/ivacaftor
- Kruidenpreparaten: sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

Er mag niet met Paxlovid worden gestart onmiddellijk na stopzetting van CYP3A4-inductoren, aangezien de werking van de recentelijk stopgezette CYP3A4-inductor nog een bepaalde periode aanhoudt (zie rubriek 4.5).

Een multidisciplinaire aanpak (bijvoorbeeld bestaande uit artsen en specialisten op het gebied van klinische farmacologie) dient overwogen te worden om het juiste tijdstip voor het starten met Paxlovid te bepalen, ermee rekening houdend dat de werking van de recentelijk stopgezette CYP3A-inductor nog een bepaalde periode aanhoudt en rekening houdend met de noodzaak om met Paxlovid te starten binnen 5 dagen na aanvang van de symptomen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op ernstige bijwerkingen als gevolg van interacties met andere geneesmiddelen

De behandeling van geneesmiddel-geneesmiddelinteracties (*drug-drug interactions*, DDI's) bij COVID-19-patiënten die een hoog risico hebben en die meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd krijgen, kan complex zijn. Hiervoor is een grondig inzicht in de aard en omvang van de interactie met alle gelijktijdig toegediende geneesmiddelen vereist. Bij bepaalde patiënten dient een multidisciplinaire aanpak (bijvoorbeeld bestaande uit artsen en specialisten op het gebied van klinische farmacologie) te worden overwogen voor behandeling van DDI's, vooral indien het gebruik van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen wordt stopgezet, de dosis ervan wordt verminderd of indien monitoren op bijwerkingen noodzakelijk is.

Effecten van Paxlovid op 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 (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van Paxlovid met calcineurineremmers en mTOR-remmers
Raadpleging van een multidisciplinaire groep (bijvoorbeeld bestaande uit artsen, specialisten op het gebied van immunosuppressieve therapie en/of specialisten op het gebied van klinische farmacologie) is vereist om de complexiteit van deze gelijktijdige toediening aan te pakken door de bloedconcentraties van immunosuppressiva nauwgezet en regelmatig te controleren en de dosis van het immunosuppressivum aan te passen in overeenstemming met de laatste richtlijnen (zie rubriek 4.5).

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

Deze interacties kunnen leiden tot:

- Klinisch significante bijwerkingen met 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 3 voor geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn voor gelijktijdig gebruik met nirmatrelvir/ritonavir en voor mogelijk significante interacties met andere geneesmiddelen (zie rubriek 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.

Overgevoeligheidsreacties

Anafylaxie, overgevoeligheidsreacties en ernstige huidreacties (waaronder toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson-syndroom) zijn gemeld voor Paxlovid (zie rubriek 4.8). Als verschijnselen en symptomen van een klinisch significante overgevoeligheidsreactie of anafylaxie optreden, dient het gebruik van dit geneesmiddel onmiddellijk te worden stopgezet en dient te worden gestart met gepaste geneesmiddelen en/of ondersteunende zorg.

Ernstig verminderde leverfunctie

Er zijn geen farmacokinetische en klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Dit geneesmiddel 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 dit geneesmiddel wordt toegediend aan patiënten met bestaande leverziekten, afwijkingen in leverenzymen of hepatitis.

Stijging van de bloeddruk

Gevallen van hypertensie, over het algemeen niet ernstig en van voorbijgaande aard, zijn gemeld gedurende behandeling met Paxlovid. Er dient specifieke aandacht, waaronder regelmatige controle van de bloeddruk, te worden besteed aan met name oudere patiënten, omdat ze een hoger risico op ernstige complicaties van hypertensie hebben.

Risico op ontwikkeling van resistentie tegen hiv 1

Omdat nirmatrelvir 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

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

Natrium
Nirmatrelvir- en ritonavir-tabletten bevatten elk minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op Paxlovid

Nirmatrelvir en ritonavir zijn CYP3A-substraten.

Gelijktijdige toediening van Paxlovid met geneesmiddelen die CYP3A induceren, kan de plasmaconcentraties van nirmatrelvir en ritonavir verlagen en het therapeutische effect van Paxlovid verminderen.

Gelijktijdige toediening van Paxlovid met geneesmiddelen die CYP3A4 remmen, kan de plasmaconcentraties van nirmatrelvir en ritonavir verhogen.

Effecten van Paxlovid op andere geneesmiddelen

CYP3A4-substraten
Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) is een krachtige remmer van CYP3A en verhoogt de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A. Daarom is gelijktijdige toediening van nirmatrelvir/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 3). Gelijktijdige toediening van andere CYP3A4-substraten die kunnen leiden tot een mogelijk significante interactie (zie tabel 3) mag uitsluitend worden overwogen als de voordelen opwegen tegen de risico's.

CYP2D6-substraten
Zoals blijkt uit in-vitro-onderzoeken, heeft ritonavir een hoge affiniteit voor verschillende cytochroom P450 (CYP)-isovormen en kan het oxidering met de volgende rangorde remmen: CYP3A4>CYP2D6. Gelijktijdige toediening van Paxlovid met geneesmiddelsubstraten van CYP2D6 kan de CYP2D6-substraatconcentratie verhogen.

P-glycoproteïnesubstraten
Paxlovid heeft ook een hoge affiniteit voor P-glycoproteïne (P-gp) en remt dit transporteiwit; voorzichtigheid is dus geboden in het geval van een gelijktijdige behandeling. De veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd. Indien nodig kan de dosis naar beneden worden aangepast; of vermijd gelijktijdig gebruik.

Paxlovid kan glucuronidering en oxidering door CYP1A2, CYP2B6, 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.

Uit in-vitro-onderzoeken blijkt dat nirmatrelvir, bij klinisch relevante concentraties, mogelijk MDR1 en OATP1B1 kan remmen.

Specifieke onderzoeken naar geneesmiddel-geneesmiddelinteracties uitgevoerd met Paxlovid wijzen erop dat de geneesmiddeleninteracties hoofdzakelijk toe te schrijven zijn aan ritonavir. Daarom zijn de geneesmiddeleninteracties gerelateerd aan ritonavir ook van toepassing op Paxlovid.

De geneesmiddelen die in tabel 3 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 nirmatrelvir/ritonavir kunnen aangaan.

Tabel 3: 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 ↑tamsulosine	Verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine kunnen leiden tot ernstige hypotensie en gelijktijdige toediening met Paxlovid is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Tamsulosine wordt uitgebreid gemetaboliseerd, met name door CYP3A4 en CYP2D6, die beide geremd worden door ritonavir. Vermijd gelijktijdig gebruik met Paxlovid.
Amfetaminederivaten	↑amfetamine	Ritonavir toegediend in een hoge dosis in overeenstemming met het voorafgaand gebruik 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%)	De verhogingen van de plasmaconcentraties van buprenorfine en zijn actieve metaboliet leidden niet tot klinisch significante farmacodynamische veranderingen in een populatie opioïde-tolerante patiënten. Aanpassing van de dosis buprenorfine is daarom mogelijk niet nodig wanneer de twee samen worden toegediend. Ritonavir remt CYP3A4 en als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van deze narcotische analgetica stijgen. Indien gelijktijdig gebruik met Paxlovid noodzakelijk is, overweeg dan een dosisverlaging van deze narcotische analgetica. Controleer zorgvuldig op therapeutische effecten en bijwerkingen (waaronder onderdrukte ademhaling). Raadpleeg de individuele SmPC's voor meer informatie. Als gevolg van een inductie van de glucuronidering, kan een verhoogde dosis methadon nodig zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir als farmacokinetische versterker. Controleer patiënten die een onderhoudsbehandeling met methadon krijgen zorgvuldig op tekenen van ontwenningsverschijnselen. Aanpassing van de dosis dient te worden overwogen gebaseerd op de klinische respons van de patiënt op de behandeling met methadon. De concentraties morfine kunnen verlaagd zijn als gevolg van een inductie van glucuronidering door gelijktijdige toediening van ritonavir als farmacokinetische versterker. Gelijktijdige toediening kan leiden tot toegenomen of langdurigere opioïde effecten. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dient een verlaging van de dosis van pethidine te worden overwogen. Controleer op een onderdrukte ademhaling en sedatie. Verlaagde blootstelling aan piroxicam door inductie van CYP2C9 door Paxlovid.
	↑fentanyl, ↑oxycodon	
	↓methadon (36%, 38%)	
	↓morfine	
	↑pethidine	
	↓piroxicam	
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).

Antiaritmica	↑amiodaron ↑flecaïnide	Gezien het risico op aanzienlijke verhoging van de blootstelling aan amiodaron of flecaïnide en de daarmee samenhangende bijwerkingen, dient gelijktijdige toediening te worden vermeden, tenzij er multidisciplinaire consultatie kan plaatsvinden om dit veilig te begeleiden.
	↑digoxine	Deze interactie kan het gevolg zijn van een wijziging in de door P-gp gemedieerde digoxine-efflux door ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker. Er wordt verwacht dat de geneesmiddelconcentratie van digoxine stijgt. Controleer zo mogelijk de digoxineconcentraties en de veiligheid en werkzaamheid van digoxine.
	↑disopyramide	Ritonavir kan de plasmaconcentraties van disopyramide verhogen, wat kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen zoals hartaritmie. Voorzichtigheid is geboden en controle van de therapeutische concentraties wordt aanbevolen voor disopyramide, indien beschikbaar.
	↑dronedaron, ↑propafenon, ↑kinidine	Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van dronedaron, propafenon en kinidine en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
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	↑abemaciclib	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 dosis. Controleer op bijwerkingen gerelateerd aan abemaciclib.
	↑afatinib	De serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) en acute P-gp-remming door ritonavir. De mate van toename 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 gerelateerd aan afatinib.
	↑apalutamide	Apalutamide is een matige tot krachtige CYP3A4-inductor. Dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan nirmatrelvir/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 is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
		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 dosis. Controleer op bijwerkingen van ceritinib.
		De serumconcentraties kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir. Dit kan leiden tot het vaker voorkomen van bijwerkingen.

	↑ceritinib	De serumconcentraties encorafenib of ivosidenib 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. Vermijd gelijktijdige toediening van encorafenib of ivosidenib. Indien wordt verwacht dat het voordeel opweegt tegen het risico en ritonavir moet worden gebruikt, dienen de patiënten zorgvuldig te worden gecontroleerd op veiligheid.
	↑dasatinib, ↑nilotinib, ↑vinblastine, ↑vincristine	Enzalutamide is een krachtige CYP3A4-inductor. Dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan Paxlovid, mogelijk verlies van de virologische respons en mogelijke resistentie. Gelijktijdig gebruik van enzalutamide met Paxlovid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
	↑encorafenib, ↑ivosidenib	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.
	↑ibrutinib	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 tumorlysissyndroom. 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.
	enzalutamide	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).
	↑fostamatinib	De serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A-remming door ritonavir. Dit leidt tot een verhoogd risico op tumorlysissyndroom 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 naar 100 mg of minder (of met ten minste 75% indien al gewijzigd om andere redenen), bij gebruik in combinatie met krachtige CYP3A-remmers.
	↑neratinib	

	↑venetoclax	
Anticoagulantia	↑apixaban	Gecombineerde P-gp- en krachtige CYP3A4-remmers verhogen de concentraties apixaban in het bloed en verhogen het risico op bloedingen. Doseringsaanbevelingen voor gelijktijdige toediening van apixaban met Paxlovid zijn afhankelijk van de dosis apixaban. Verlaag de dosis apixaban met 50% voor doses apixaban van 5 mg of 10 mg tweemaal daags. Vermijd gelijktijdige toediening met Paxlovid bij patiënten die al tweemaal daags 2,5 mg apixaban innemen.
	↑dabigatran (94%, 133%)*	Gelijktijdige toediening van Paxlovid verhoogt naar verwachting de concentraties van dabigatran. Dit leidt tot een verhoogd risico op bloeding. Verlaag de dosis dabigatran of vermijd gelijktijdig gebruik.
	↑rivaroxaban (153%, 53%)	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 Paxlovid wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten die rivaroxaban krijgen.
	warfarine, ↑↓S-warfarine (9%, 9%), ↓↔R-warfarine (33%)	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 bloedverdunning, daarom wordt aanbevolen de antistollingsparameters te controleren wanneer warfarine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.
Anticonvulsiva	carbamazepine*, fenobarbital, fenytoïne, primidon	Carbamazepine verkleint de AUC en verlaagt de C_{max} van nirmatrelvir met respectievelijk 55% en 43%. Fenobarbital, fenytoïne en primidon zijn krachtige CYP3A4-inductoren. Dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan nirmatrelvir en ritonavir en een mogelijk verlies van de virologische respons. Gelijktijdig gebruik van carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en primidon met Paxlovid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
	↑clonazepam	Een dosisverlaging van clonazepam kan noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening met Paxlovid en klinische controle wordt aanbevolen.
	↓divalproëx, lamotrigine	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.
Anti-corticosteroïden	↑ketoconazol (3,4-voudig, 55%)	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.

Antidepressiva	↑amitriptyline, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline	Ritonavir toegediend in een hoge dosis in overeenstemming met het voorafgaand gebruik als antiretroviraal middel remt waarschijnlijk CYP2D6 en als gevolg daarvan wordt verwacht dat de 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.
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).
Anti-HCV	↑glecaprevir/pibrentasvir ↑sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	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. Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van OATP1B-remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en Paxlovid wordt niet aanbevolen. Raadpleeg de SmPC van sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir voor meer informatie.
Antihistaminica	↑fexofenadine ↑loratadine ↑terfenadine	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. Verhoogde plasmaconcentraties van terfenadine. Daarbij een verhoogd risico op ernstige aritmieën door dit middel, daarom is gelijktijdig gebruik met Paxlovid gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Anti-hiv	↑bictegravir/ ↔emtricitabine/ ↑tenofovir	Ritonavir kan de plasmaconcentraties van bictegravir aanzienlijk verhogen door CYP3A-remming. Ritonavir zal naar verwachting de absorptie van tenofoviralafenamide verhogen door remming van P-gp, waardoor de systemische concentratie van tenofovir toeneemt.
	↑efavirenz (21%)	Bij gelijktijdige toediening van efavirenz met ritonavir is een hogere frequentie bijwerkingen (bijv. duizeligheid, nausea, paresthesie) en laboratoriumafwijkingen (verhoogde leverenzymen) waargenomen. Raadpleeg de SmPC van efavirenz voor meer informatie.
	↑maraviroc (161%, 28%)	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.
	↓raltegravir (16%, 1%)	Gelijktijdige toediening van ritonavir en raltegravir leidt tot een geringe daling van de concentraties raltegravir.
	↓zidovudine (25%, NB)	Ritonavir kan glucuronidering van zidovudine induceren. Dit leidt tot licht verlaagde concentraties zidovudine. Dosiswijzigingen hoeven niet nodig te zijn.
Anti-infectiva	↓atovaquon	Ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker induceert glucuronidering en als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van atovaquon dalen. Zorgvuldige controle van de serumconcentraties of therapeutische effecten wordt aanbevolen wanneer atovaquon gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.
	↑bedaquiline	Er is geen onderzoek naar interactie met alleen ritonavir beschikbaar. Vanwege het risico op bijwerkingen van bedaquiline dient gelijktijdige toediening te worden vermeden. Als het voordeel opweegt tegen het risico, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van bedaquiline met ritonavir. Een frequentere controle van het elektrocardiogram en controle van transaminasen wordt aanbevolen (zie SmPC van bedaquiline).
	↑claritromycine (77%, 31%), ↓14-OH-claritromycinemetaboliet (100%, 99%)	Vanwege de grote therapeutische breedte van claritromycine zou een 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% (zie rubriek 4.2 voor patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie). Er is geen onderzoek naar interactie met alleen ritonavir beschikbaar. In een onderzoek met gezonde vrijwilligers 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 noodzakelijk wordt geacht, wordt zeer frequente ecg-controle gedurende de volledige behandelperiode met Paxlovid aanbevolen, vanwege het risico op QTc-verlenging door DM-6705 (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de SmPC van delamanid).

	delamanid	Itraconazol vergroot de AUC en verhoogt de C_{max} van nirmatrelvir met respectievelijk 39% en 19%. 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. Gezien het risico op aanzienlijke verhoging van de blootstelling aan fusidinezuur (systemische toediening) en de daarmee samenhangende bijwerkingen, dient gelijktijdige toediening te worden vermeden, tenzij een multidisciplinaire consultatie kan plaatsvinden om dit veilig te begeleiden.
	↑erytromycine, ↑itraconazol*	Een toename van de blootstelling aan rifabutine wordt verwacht als gevolg van remming van CYP3A4 door ritonavir. Raadpleging van een multidisciplinaire groep wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening en de noodzaak voor een verlaging van de dosis rifabutine veilig te begeleiden.
	↑fusidinezuur (systemische toediening)	Rifampicine en rifapentine zijn krachtige CYP3A4-inductoren. Dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan nirmatrelvir/ritonavir, een mogelijk verlies van de virologische respons en mogelijke resistentie. Gelijktijdig gebruik van rifampicine of rifapentine met Paxlovid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Een wijziging van de dosis sulfamethoxazol/trimethoprim tijdens gelijktijdige behandeling met ritonavir zou niet nodig moeten zijn. 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.
	↑rifabutine (4-voudig, 2,5-voudig), ↑25-*O*-desacetylrifabutinemetaboliet (38-voudig, 16-voudig)	
	rifampicine, rifapentine	
	sulfamethoxazol/trimethoprim	
	↓voriconazol (39%, 24%)	

Antiparasitica	↓albendazol	Als gevolg van inductie door ritanovir kunnen aanzienlijke dalingen in de plasmaconcentraties van albendazol en de actieve metaboliet ervan optreden, met een risico op een afgenomen werkzaamheid van albendazol. Klinische controle van de therapeutische respons en mogelijke aanpassing van de dosering albendazol tijdens behandeling met Paxlovid en na stopzetting worden aanbevolen.
Antipsychotica	↑clozapine ↑haloperidol, ↑risperidon, ↑thioridazine ↑lurasidon ↑pimozide ↑quetiapine	Gezien het risico op verhoging van de blootstelling aan clozapine en de daarmee samenhangende bijwerkingen, dient gelijktijdige toediening te worden vermeden, tenzij een multidisciplinaire consultatie kan plaatsvinden om dit veilig te begeleiden. 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. Vanwege CYP3A-remming door ritonavir wordt verwacht dat de concentraties lurasidon stijgen. Gelijktijdige toediening met lurasidon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van pimozide en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 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).
Middelen tegen benigne prostaathyperplasie	↑silodosine	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke houdingsafhankelijke hypotensie (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. Dit leidt tot een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen die met salmeterol gepaard gaan, waaronder QT-verlenging, hartkloppingen en sinustachycardie. Vermijd daarom gelijktijdig gebruik met Paxlovid.

Calciumkanaalantagonisten	↑amlodipine, ↑diltiazem, ↑felodipine, ↑nicardipine, ↑nifedipine, ↑verapamil ↑lercanidipine	Ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4. Als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van calciumkanaalantagonisten stijgen. Raadpleging van een multidisciplinaire groep dient te worden verkregen om te bepalen hoe deze geneesmiddeleninteractie het best kan worden aangepakt, bijvoorbeeld door de dosis te verlagen of zelfs tijdelijk te stoppen met de calciumkanaalantagonist bij gelijktijdige toediening met Paxlovid. Bovendien dienen patiënten bij gelijktijdige toediening zorgvuldig te worden gecontroleerd op zowel therapeutische effecten als bijwerkingen gedurende de gelijktijdige toediening. Raadpleeg de SmPC's van de desbetreffende calciumkanaalantagonisten voor meer informatie. Gezien het risico op aanzienlijke verhoging van de blootstelling aan lercanidipine en de daarmee samenhangende bijwerkingen dient gelijktijdige toediening te worden vermeden, tenzij er multidisciplinaire consultatie kan plaatsvinden om dit veilig te begeleiden.
Cardiovasculaire middelen	↑aliskiren ↑cilostazol clopidogrel ↑eplerenon ↑ivabradine ↑ticagrelor	Vermijd gelijktijdig gebruik met Paxlovid. Dosisaanpassing van cilostazol wordt aanbevolen. Raadpleeg de SmPC van cilostazol voor meer informatie. Gelijktijdige toediening met clopidogrel kan de concentraties van de actieve metaboliet van clopidogrel verlagen. Vermijd gelijktijdig gebruik met Paxlovid. Gelijktijdige toediening met eplerenon is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke hyperkaliëmie (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening met ivabradine is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke bradycardie of geleidingsstoornissen (zie rubriek 4.3). Gezien het risico op aanzienlijke verhoging van de blootstelling aan ticagrelor en de daarmee samenhangende bijwerkingen, dient gelijktijdige toediening te worden vermeden, tenzij een multidisciplinaire consultatie kan plaatsvinden om dit veilig te begeleiden.
Cystische fibrose transmembraanconductieregulator (CFTR)-regulatoren	↑elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor, ↑ivacaftor, ↑tezacaftor/ivacaftor lumacaftor/ivacaftor	Verlaag de dosis bij gelijktijdige toediening met Paxlovid. Raadpleeg de individuele SmPC's voor meer informatie. Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege een mogelijk verlies van de virologische respons en mogelijke resistentie (zie rubriek 4.3).
Dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4)-remmers	↑saxagliptine	Dosisaanpassing van saxagliptine naar 2,5 mg eenmaal daags wordt aanbevolen.
Endothelineantagonisten	↑bosentan ↑riociguat	Gelijktijdige toediening van bosentan en ritonavir heeft geleid tot een toename van de maximale *steady state* concentraties (C_{max}) en de AUC van bosentan. Vermijd gelijktijdig gebruik met Paxlovid. Raadpleeg de SmPC van bosentan voor meer informatie. 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, ↑methylergometrine	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. Hierdoor is er een verhoogd risico op ernstige aritmie door dit middel. Gelijktijdig gebruik met Paxlovid is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Kruidenproducten	sint-janskruid	Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kunnen de plasmaconcentraties verlagen en de klinische effecten van nirmatrelvir en ritonavir verminderen, daarom is gelijktijdig gebruik met Paxlovid gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
HMG-CoA-reductaseremmers	↑lovastatine, simvastatine ↑atorvastatine, rosuvastatine (31%, 112%)* ↑fluvastatine, pravastatine	HMG-CoA-reductaseremmers die in hoge mate afhankelijk zijn van CYP3A-metabolisme, zoals lovastatine en simvastatine, hebben naar verwachting uitgesproken verhoogde plasmaconcentraties bij gelijktijdig gebruik van ritonavir in een hoge dosis in overeenstemming met het voorafgaand gebruik als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker. Aangezien verhoogde concentraties van lovastatine en simvastatine patiënten gevoeliger kunnen maken voor myopathieën, waaronder rabdomyolyse, 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. Hoewel het metabolisme van fluvastatine en pravastatine niet afhankelijk is van CYP3A, kan de blootstelling aan fluvastatine en pravastatine verhoogd zijn als gevolg van transporteiwitremming. Overweeg tijdelijke stopzetting van pravastatine en fluvastatine tijdens de behandeling met Paxlovid.
Hormonale anticonceptie	↓ethinylestradiol (40%, 32%)	Bij gelijktijdig gebruik van Paxlovid en tot één menstruatiecyclus na stopzetting van Paxlovid 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	↑voclosporine	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke acute en/of chronische nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.3).

Immunosuppressiva	calcineurineremmers: ↑ciclosporine, ↑tacrolimus mTOR-remmers: ↑everolimus, ↑sirolimus	Ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker remt CYP3A4 en als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van ciclosporine, everolimus, sirolimus en tacrolimus stijgen. Deze gelijktijdige toediening dient alleen te worden overwogen met een nauwgezette en regelmatige controle van de bloedconcentraties van immunosuppressiva, om de dosis van het immunosuppressivum te verlagen in overeenstemming met de laatste richtlijnen en overmatige blootstelling en daaropvolgende toename van ernstige bijwerkingen van het immunosuppressivum te voorkomen. Het is belangrijk dat de nauwgezette en regelmatige controle niet alleen wordt uitgevoerd tijdens de gelijktijdige toediening met Paxlovid, maar ook na de behandeling met Paxlovid. Zoals algemeen aanbevolen voor het beheer van de geneesmiddel-geneesmiddelinteractie, is raadpleging van een multidisciplinaire groep vereist om de complexiteit van deze gelijktijdige toediening aan te pakken (zie rubriek 4.4).
Janus-kinase (JAK)-remmers	↑tofacitinib ↑upadacitinib	Dosisaanpassing van tofacitinib wordt aanbevolen. Raadpleeg de SmPC van tofacitinib voor meer informatie. Dosisaanbevelingen voor gelijktijdige toediening van upadacitinib met Paxlovid is afhankelijk van de indicatie voor upadacitinib. Raadpleeg de SmPC van upadacitinib voor meer informatie.
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).
Geneesmiddelen tegen migraine	↑eletriptan ↑rimegepant	Gelijktijdige toediening van eletriptan binnen ten minste 72 uur na Paxlovid is gecontra-indiceerd vanwege de kans op ernstige bijwerkingen, waaronder cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen (zie rubriek 4.3). Vermijd gelijktijdige toediening met Paxlovid.
Mineralocorticoïdreceptor-antagonisten	↑finerenon	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege de kans op ernstige bijwerkingen, waaronder hyperkaliëmie, hypotensie en hyponatriëmie (zie rubriek 4.3).
Muscarine-receptorantagonisten	↑darifenacine ↑solifenacine	Gezien het risico op aanzienlijke verhoging van de blootstelling aan darifenacine en de daarmee samenhangende bijwerkingen, dient gelijktijdige toediening te worden vermeden, tenzij een multidisciplinaire consultatie kan plaatsvinden om dit veilig te begeleiden. Gezien het risico op aanzienlijke verhoging van de blootstelling aan solifenacine en de daarmee samenhangende bijwerkingen, dient gelijktijdige toediening te worden vermeden, tenzij een multidisciplinaire consultatie kan plaatsvinden om dit veilig te begeleiden.
Antipsychotica	↑aripiprazol, ↑brexpiprazol, ↑cariprazine	Dosisaanpassing van aripiprazol en brexpiprazol wordt aanbevolen. Raadpleeg de SmPC van aripiprazol of brexpiprazol voor meer informatie. Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogde plasmablootstelling aan cariprazine en de actieve metabolieten ervan (zie rubriek 4.3).
Opioïdantagonisten	↑naloxegol	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege de kans op ontwenningsverschijnselen van opioïdegebruik (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, sildenafil, tadalafil en vardenafil met Paxlovid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Sedativa/hypnotica	↑alprazolam (2,5-voudig, ↔) ↑buspiron ↑clorazepaat, ↑diazepam, ↑estazolam, ↑flurazepam ↑oraal midazolam (1.330%, 268%)*en parenteraal midazolam ↑triazolam (>20-voudig, 87%)	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 in een hoge dosis in overeenstemming met het voorafgaand gebruik als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker, voordat inductie van het metabolisme van alprazolam ontstaat. Ritonavir toegediend als farmacokinetische 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. Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van clorazepaat, 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 de concentratie midazolam veroorzaken. De plasmaconcentraties van midazolam zijn naar verwachting aanzienlijk hoger wanneer midazolam oraal wordt gegeven. Daarom is gelijktijdige toediening van Paxlovid met oraal toegediende midazolam gecontra-indiceerd (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 intensivecareafdeling (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 dosis van midazolam dient te worden overwogen, met name als er meer dan één dosis midazolam wordt toegediend. Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van triazolam en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
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 *in vitro* ook CYP2B6 remt, dient de aanbevolen dosis bupropion echter niet overschreden te worden. In tegenstelling tot 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 het starten van gelijktijdige toediening met ritonavir kunnen zijn begonnen.
Steroïden	budesonide, inhalatie-, injecteerbaar of intranasaal fluticasonpropionaat, triamcinolon ↑dexamethason ↑prednisolon (28%, 9%)	De effecten van systemische corticosteroïden, 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 corticosteroïden die worden gemetaboliseerd door CYP3A, bijv. budesonide en triamcinolon. Gelijktijdige toediening van ritonavir in een hoge dosis in overeenstemming met het voorafgaand gebruik 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 corticosteroïden. Een verlaging van de dosis glucocorticoïden dient te worden overwogen met nauwlettende controle van lokale en systemische effecten, of 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. 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. 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.
Schildklierhormoonsubstitutietherapie	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 het starten en/of het beëindigen van de behandeling met ritonavir.

Vasopressine-receptorantagonisten	↑tolvaptan	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke dehydratie, hypovolemie en hyperkaliëmie (zie rubriek 4.3).

Afkortingen: ALAT=alanineaminotransferase; AUC=*area under the curve*.
* Resultaten afkomstig van DDI-onderzoeken uitgevoerd met Paxlovid (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Er zijn beperkte 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 dit geneesmiddel en als voorzorgsmaatregel gedurende nog 7 dagen na voltooiing van de behandeling.

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 dit geneesmiddel. Dit moet worden voortgezet tot één menstruatiecyclus na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

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

Gegevens over het gebruik van nirmatrelvir bij dieren hebben ontwikkelingstoxiciteit aangetoond bij konijnen (lager lichaamsgewicht van foetussen), maar niet bij ratten (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 geboorteafwijkingen vergeleken met de percentages die werden waargenomen in populatiegebaseerde surveillancesystemen voor geboorteafwijkingen.

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 toestand van de vrouw behandeling met dit geneesmiddel noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Nirmatrelvir en ritonavir worden uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van nirmatrelvir en ritonavir op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen of op de melkproductie. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet als voorzorgsmaatregel worden gestaakt tijdens en tot 48 uur na voltooiing van de behandeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Paxlovid (nirmatrelvir en ritonavir) of ritonavir alleen op de vruchtbaarheid bij de mens. Zowel nirmatrelvir 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 (nirmatrelvir/ritonavir, 300 mg/100 mg) waren: dysgeusie (4,6%), diarree

(3,0%), hoofdpijn (1,2%) en braken (1,2%).

Tabel met bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van het product is gebaseerd op bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken en spontane meldingen.

De bijwerkingen in tabel 4 worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4: Bijwerkingen van Paxlovid

Systeem/orgaanklasse	Frequentiecategorie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
	Zelden	Anafylaxie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Dysgeusie, hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Soms	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, braken, nausea
	Soms	Buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Rash*
	Zelden	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, Pruritus*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Malaise

*Deze bijwerkingen zijn ook verschijnselen van een overgevoeligheidsreactie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie
Gebaseerd op beperkte gegevens uit een open-label fase 1-onderzoek was het veiligheidsprofiel van Paxlovid bij deelnemers met een ernstig verminderde nierfunctie, onder wie degenen die hemodialyse nodig hadden, consistent met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in klinische onderzoeken.

Pediatrische patiënten
De veiligheid van Paxlovid bij kinderen werd geëvalueerd in een open-label, enkelarmig fase 2/3-onderzoek (zie rubriek 5.1).

In een analyse van het onderzoek werden 75 deelnemers van 6 tot jonger dan 18 jaar met een gewicht van ten minste 20 kg opgenomen bij de beoordeling van de veiligheid. Het bijwerkingenprofiel dat in dit onderzoek werd waargenomen, is vergelijkbaar met dat in de volwassen populatie.

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
www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.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 dit geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, proteaseremmers, ATC-code: **J05AE30**

Werkingsmechanisme

Nirmatrelvir 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 nirmatrelvir, waardoor verhoogde plasmaconcentraties van nirmatrelvir ontstaan.

Antivirale activiteit

Nirmatrelvir vertoonde antivirale activiteit tegen SARS-CoV-2-infectie van gedifferentieerde normale humane bronchiale epitheel (dNHBE, *differentiated normal human bronchial epithelial*)-cellen, een primaire, humane epitheelcellijn van longalveoli (EC_{50}-waarde van 61,8 nM en EC_{90}-waarde van 181 nM), na 3 dagen blootstelling aan het geneesmiddel.

De antivirale activiteit van nirmatrelvir tegen de omikron-subvarianten BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1, XBB.1.5, EG.5 en JN.1 werd beoordeeld in Vero E6-TMPRSS2-cellen in de aanwezigheid van een P-gp-remmer. Nirmatrelvir had een mediane EC_{50}-waarde van 88 nM (bereik: 39-146 nM) tegen de omikron-subvarianten. Dit reflecteert een ≤1,8-voudige verandering van de EC_{50}-waarde vergeleken met het USA-WA1/2020-isolaat.

Daarnaast werd de antivirale activiteit van nirmatrelvir tegen de SARS-CoV-2 alfa-, bèta-, gamma-, delta-, lambda-, mu- en omikron-BA.1-varianten beoordeeld in Vero E6 P-gp knock-out-cellen. Nirmatrelvir had een mediane EC_{50}-waarde van 25 nM (bereik: 16-141 nM). De bèta-variant was de minst gevoelige geteste variant, met een 3,7-voudige verandering van de EC_{50}-waarde vergeleken met USA-WA1/2020. De andere varianten hadden een ≤1,1-voudige verandering van de EC_{50}-waarde vergeleken met USA-WA1/2020.

Antivirale resistentie in celculturen en biochemische tests
Met behulp van meerdere methoden, waaronder SARS-CoV-2-resistentieselectie, het testen van recombinante SARS-CoV-2-virussen met M^{pro}-substituties en biochemische tests met recombinante SARS-CoV-2 M^{pro}-bevattende aminozuursubstituties, zijn SARS-CoV-2 M^{pro}-residuen geïdentificeerd die mogelijk geassocieerd zijn met nirmatrelvir-resistentie. Tabel 5 geeft M^{pro}-substituties en combinaties van M^{pro}-substituties weer die zijn waargenomen bij door nirmatrelvir geselecteerd SARS-CoV-2 in celcultuur. Individuele M^{pro}-substituties worden vermeld, ongeacht of ze alleen of in combinatie met andere M^{pro}-substituties optraden. Let erop dat de substituties M^{pro} S301P en T304I de P6- en P3-posities van de nsp5/nsp6-splitsingslocatie bij de C-terminus van M^{pro} overlappen. Substituties bij andere M^{pro}-splitsingslocaties zijn niet geassocieerd met nirmatrelvir-resistentie in celcultuur. De klinische significantie van deze substituties is niet bekend.

Tabel 5: SARS-CoV-2 M^{pro} aminozuursubstituties geselecteerd door nirmatrelvir in celcultuur (met > 5-voudige veranderingen van EC_{50})

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)

De meeste enkelvoudige en sommige dubbele M^{pro}-aminozuursubstituties die geïdentificeerd zijn en die de gevoeligheid van SARS-CoV-2 voor nirmatrelvir reduceerden, resulteerden in een <5-voudige verschuiving van EC_{50} in vergelijking met SARS-CoV-2- wildtype. In het algemeen leidden drievoudige en sommige dubbele M^{pro}-aminozuursubstituties tot >5-voudige veranderingen van EC_{50} ten opzichte van die van het wildtype. De klinische significantie van deze substituties moet verder worden begrepen.

Rebound van de virale belasting
Na de behandeling werden virale nasale RNA-rebounds waargenomen op dag 10 en/of dag 14 bij een subgroep van ontvangers van Paxlovid en

placebo in EPIC-HR, ongeacht de symptomen van COVID-19. De incidentie van virale rebound in EPIC-HR deed zich voor bij zowel de met Paxlovid behandelde deelnemers als de onbehandelde (placebo) deelnemers. De incidentie was echter numeriek hoger in de Paxlovid-arm (6,3% versus 4,2%). Virale rebound en het terugkeren van symptomen van COVID-19 werden niet geassocieerd met progressie tot ernstige ziekte, waaronder ziekenhuisopname, overlijden of het ontstaan van resistentie.

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 kg/m^2), 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 (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/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 *intent-to-treat* (mITT)-analyseset (alle behandelde deelnemers bij wie de symptomen ≤3 dagen geleden waren begonnen en die in de uitgangssituatie geen behandeling met een mAb voor COVID-19 kregen en die naar verwachting niet zouden krijgen), de mITT1-analyseset (alle behandelde deelnemers 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 deelnemers bij wie de symptomen ≤5 dagen geleden waren begonnen).

In totaal werden 2.113 deelnemers gerandomiseerd naar Paxlovid of placebo. In de uitgangssituatie was de gemiddelde leeftijd 45 jaar, waarbij 12% van de deelnemers 65 jaar of ouder was (3% was 75 jaar of ouder); 51% was mannelijk; 71% was blank, 4% had een donkere huidskleur of was Afro-Amerikaans en 15% was Aziatisch; 41% was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst; bij 67% van de deelnemers waren de symptomen ≤3 dagen vóór het starten van de onderzoeksbehandeling begonnen; 80% had een BMI ≥25 kg/m^2 (36% een BMI ≥30 kg/m^2); 11% had diabetes mellitus; minder dan 1% van de onderzoekspopulatie had een immuundeficiëntie, 49% van de deelnemers was serologisch negatief in de uitgangssituatie en 49% was serologisch positief. De gemiddelde (SD) virusbelasting in de uitgangssituatie was 4,71 $\log_{10}$ kopieën/ml (2,89); 27% van de deelnemers had een virusbelasting in de uitgangssituatie van >10^7 (kopieën/ml); 6,0% 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 (99%), met name clade 21J.

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

De bepaling van de primaire werkzaamheid was gebaseerd op een geplande interim-analyse van 754 deelnemers in de mITT-populatie. De geschatte risicovermindering was -6,5% met een niet-aangepast 95%-BI van (-9,3%; -3,7%), en een 95%-BI van (-10,92%; -2,09%) wanneer aangepast voor multipliciteit. De tweezijdige p-waarde was <0,0001 met een tweezijdig significantieniveau van 0,002.

In tabel 6 worden de resultaten weergegeven van het primaire eindpunt in de mITT1-analysepopulatie voor de volledige dataset bij de uiteindelijke voltooiing van het onderzoek.

Tabel 6: 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 mAb voor COVID-19 kregen (mITT1-analyseset[b])

	Paxlovid (N=977)	**Placebo (N=989)**
COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopname of overlijden ongeacht de oorzaak tot en met dag 28		
n (%)	9 (0,9%)	64 (6,5%)
Daling vergeleken met placebo[a] (95%-BI), %	-5,64 (-7,31; -3,97)	
p-waarde	<0,0001	
Overlijden ongeacht de oorzaak tot en met dag 28, %	0	12 (1,2%)

Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval; COVID-19=coronavirusinfectie 2019; mAb= monoklonaal antilichaam; mITT1=gemodificeerde *intent-to-treat* 1 (alle deelnemers willekeurig toegewezen aan een onderzoeksinterventie die ten minste 1 dosis van de onderzoeksinterventie innamen, met ten minste 1 bezoek na de uitgangssituatie tot en met dag 28, die in de uitgangssituatie geen therapeutische behandeling voor COVID-19 met een mAb kregen en die naar verwachting niet zouden krijgen, en die werden behandeld ≤5 dagen na aanvang van de symptomen van COVID-19).

. 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 deelnemers zonder status van ziekenhuisopname en overlijden tot en met dag 28 werden gecensureerd op het moment van stopzetting van de studie.

. De dataset voor gegevensanalyse werd bijgewerkt na post-hoc verwijdering van gegevens voor 133 deelnemers vanwege GCP kwaliteitsproblemen.

De geschatte risicovermindering was -6,1% met 95%-BI van (-8,2%; -4,1%) bij deelnemers die binnen 3 dagen na aanvang van symptomen werden behandeld, en -4,6% met 95%-BI van (-7,4%; -1,8%) 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 1.318 deelnemers opgenomen. Het aantal voorvallen bedroeg 5/671 (0,75%) in de Paxlovid-groep en 44/647 (6,80%) in de placebogroep.

Tabel 7: 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=977	N=989
Serologie negatief	n=475	n=497
Patiënten met ziekenhuisopname of die overleden[a] (%) Geschat percentage over 28 dagen (95%-BI), % Geschatte daling vergeleken met placebo (95%-BI)	8 (1,7%) 1,72 (0,86; 3,40) -9,79 (-12,86; -6,72)	56 (11,3%) 11,50 (8,97; 14,68)
Serologie positief	n=490	n=479
Patiënten met ziekenhuisopname of die overleden[a] (%) Geschat percentage over 28 dagen (95%-BI), % Geschatte daling vergeleken met placebo (95%-BI)	1 (0,2%) 0,20 (0,03; 1,44) -1,5 (-2,70; -0,25)	8 (1,7%) 1,68 (0,84; 3,33)

Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval; COVID-19=coronavirusinfectie 2019; mITT1=gemodificeerde *intent-to-treat* 1 (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 tussen de percentages in de 2 behandelgroepen 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.

Post-hoc subgroepanalyse bij ernstig immuungecompromitteerde deelnemers
Er werd een post-hoc subgroepanalyse bij ernstig immuungecompromitteerde deelnemers (bijv. actieve hematologische maligniteiten, hematopoëtische stamceltransplantatie, behandeling met CAR-T-cellen, behandeling met B-celdepletie) uitgevoerd en deze waren afkomstig uit het EPIC-IC (C4671034)-onderzoek bij immuungecompromitteerde deelnemers. Bij deelnemers die ernstig immuungecompromitteerd waren, was de mediane tijd tot het bereiken van een nasofaryngeaal SARS-CoV-2-RNA-uitstrijkje <LLOQ (*lower limit of quantitation*, ondergrens van kwantificering) numeriek langer in de groep met een 5 dagen durende behandeling (28 dagen) dan in de groep met een 10 dagen durende behandeling (13 dagen) en de groep met een 15 dagen durende behandeling (15 dagen). Het percentage deelnemers met zowel een positieve snelle antigeentest voor SARS-CoV-2 als door henzelf gerapporteerde gerichte symptomen van COVID-19 van dag 15 tot en met dag 44 was 33,3% (6 van de 18 deelnemers), 6,3% (1 van de 16 deelnemers) en 0% (0 van de 16 deelnemers) in de groepen met respectievelijk een 5, 10 en 15 dagen durende behandeling met nirmatrelvir/ritonavir. De incidentie van rebound van viraal RNA die werd waargenomen bij de ernstig immuungecompromitteerde deelnemers was 25% (5 van de 20 deelnemers), 0% (0 van de 17 deelnemers) en 5% (1 van de 20 deelnemers) in de groepen met respectievelijk een 5, 10 en 15 dagen durende behandeling met Paxlovid.

Pediatrische patiënten

Paxlovid werd geëvalueerd in een open-label, enkelarmig fase 2/3-onderzoek (EPIC-PEDS, C4671026) naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid bij niet in het ziekenhuis opgenomen, symptomatische pediatrische deelnemers met bevestigde COVID-19 met een risico op progressie naar ernstige ziekte. Er zijn gegevens beschikbaar van 75 deelnemers van 6 tot jonger dan 18 jaar met een gewicht van ten minste 20 kg die om de 12 uur oraal Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg of 300 mg/100 mg) kregen gedurende 5 dagen. De vaakst gemelde baseline-risicofactoren voor progressie naar ernstige ziekte waren obesitas (49%) en chronische longziekte (40%).

De werkzaamheid bij kinderen is gebaseerd op het matchen van de blootstelling met volwassen COVID-19-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 nirmatrelvir/ritonavir werd onderzocht bij gezonde deelnemers en bij deelnemers met lichte tot matige COVID-19.

Ritonavir wordt toegediend met nirmatrelvir als farmacokinetische versterker, wat leidt tot hogere systemische concentraties en een langere halfwaardetijd van nirmatrelvir.

Na herhaalde doses nirmatrelvir/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 nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg bedroegen de geometrisch gemiddelde C_{max} en AUC_{inf} van nirmatrelvir bij *steady state* respectievelijk 2,21 µg/ml en 23,01 µg*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 nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg bedroegen de geometrisch gemiddelde C_{max} en AUC_{inf} van ritonavir respectievelijk 0,36 µg/ml en 3,60 µg*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 nirmatrelvir (een stijging van ongeveer 61% van de gemiddelde C_{max} en een toename van 20% van de gemiddelde AUC_{last}) vergeleken met een nuchtere toestand na toediening van 300 mg nirmatrelvir (2 × 150 mg/100 mg ritonavir-tabletten.

Distributie

De eiwitbinding van nirmatrelvir in humaan plasma bedraagt ongeveer 69%.

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

Biotransformatie

Beoordeling van nirmatrelvir in in-vitro-onderzoeken zonder gelijktijdige toediening van ritonavir wijzen erop dat nirmatrelvir voornamelijk door cytochroom P450 (CYP) 3A4 wordt gemetaboliseerd. Toediening van nirmatrelvir met ritonavir remt echter het metabolisme van nirmatrelvir. In plasma was de enige waargenomen geneesmiddelgerelateerde stof onveranderd nirmatrelvir. In de feces en urine werden minder belangrijke oxidatieve metabolieten waargenomen.

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

Eliminatie

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

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

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van nirmatrelvir na toediening van nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg of 300 mg/100 mg tweemaal daags werd geëvalueerd bij 68 pediatrische deelnemers van 6 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 20 kg (zie rubriek 5.1).

Populatiefarmacokinetische analyses en een modelgebaseerde simulatie hebben aangetoond dat de farmacokinetiek van nirmatrelvir/ritonavir bij pediatrische deelnemers van 6 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 20 kg vergelijkbaar was met die van volwassen deelnemers na rekening te hebben gehouden met de verschillen in gewicht (tabel 8), met waarden voor de C_{max}, AUC_{tau} en C_{min} van respectievelijk 1,2, 1,4 en 1,7 keer hoger. De aanbevolen pediatrische doseringsschema's bij deelnemers van 6 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 20 kg resulteren niet in klinisch relevante verschillen in systemische blootstelling met die bij volwassenen die tweemaal daags nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg gedurende 5 dagen krijgen (zie rubriek 4.2).

Tabel 8: Farmacokinetische parameters van nirmatrelvir op dag 5 geschat met behulp van populatiefarmacokinetische modelling na toediening van de aanbevolen pediatrische toedieningsschema's van nirmatrelvir/ritonavir[b]

Patiëntenpopulatie	Pediatrische dosis	C_{max} (µg/ml)[a]	AUC_{tau} (µg*u/ml)[a,c]	C_{min} (µg/ml)[a]
Pediatrische deelnemers van ≥6 jaar met een gewicht van ≥40 kg	Tweemaal daags 300 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir gedurende 5 dagen	4,31 (2,88; 6,40)	36,3 (22,5; 58,3)	1,62 (0,71; 3,48)
Pediatrische deelnemers van ≥6 jaar met een gewicht van ≥20 tot <40 kg	Tweemaal daags 150 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir gedurende 5 dagen	4,11 (2,76; 6,15)	34,1 (21,0; 55,3)	1,47 (0,61; 3,19)

Afkortingen: C_{max}=voorspelde maximale concentratie; C_{min}=voorspelde minimale concentratie (C_{dal}).

. Gegevens weergegeven als geometrisch gemiddelde (10e en 90e percentiel).

. De gepresenteerde gegevens werden gegenereerd met behulp van een populatiefarmacokinetisch analysemodel (volwassen fase 1 + pediatrisch) simulatie van 10.000 virtuele proefpersonen in elke groep.

. AUC_{tau}=voorspelde oppervlakte onder het plasmaconcentratie-tijdprofiel van tijd 0 tot 12 uur voor de tweemaaldaagse toediening.

Er is onvoldoende informatie om de blootstelling aan Paxlovid bij kinderen met een gewicht van minder dan 20 kg te beoordelen.

Leeftijd en geslacht
De farmacokinetiek van nirmatrelvir/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.

Verminderde nierfunctie
Vergeleken met gezonde controlepersonen zonder verminderde nierfunctie waren de C_{max} en de AUC van nirmatrelvir bij volwassen patiënten met een licht verminderde nierfunctie respectievelijk 30% en 24% hoger, bij volwassen patiënten met een matig verminderde nierfunctie respectievelijk 38% en 87% hoger, en bij volwassen patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie respectievelijk 48% en 204% hoger.

Ernstig verminderde nierfunctie onder wie degenen die hemodialyse nodig hebben
De farmacokinetiek van nirmatrelvir bij volwassen deelnemers met lichte tot matige COVID-19 en een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR<30 ml/min) die hemodialyse nodig hadden (n=12) of die geen hemodialyse nodig hadden (n=2) werd geëvalueerd na toediening van 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir eenmaal op dag 1, gevolgd door 150 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir eenmaal daags op dag 2-5 voor in totaal 5 doses.

Tijdens een 4 uur durende hemodialysesessie werd ongeveer 6,9% van de dosis nirmatrelvir geklaard door dialyse. De hemodialyseklaring bedroeg 1,83 l/u.

Populatiefarmacokinetische modelgebaseerde simulaties lieten zien dat toediening van 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir eenmaal op dag 1, gevolgd door 150 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir eenmaal daags op dag 2-5 bij volwassen deelnemers met een ernstig verminderde nierfunctie leidde tot blootstellingen op dag 1 en bij *steady state* (AUC_{0-24} en C_{max}) die vergelijkbaar waren met blootstellingen die werden waargenomen bij volwassen deelnemers met een normale nierfunctie die 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir tweemaal daags gedurende 5 dagen kregen.

Gebaseerd op de resultaten van de analyse van een op populatiefarmacokinetiek-model gebaseerde simulatie dient de dosisverlaging bij kinderen van 6 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 40 kg en een verminderde nierfunctie overeen te komen met de dosisverlaging die wordt aanbevolen voor volwassenen met een in dezelfde mate verminderde nierfunctie.

De dosis voor kinderen met een verminderde nierfunctie en een gewicht van minder dan 40 kg is niet bepaald.

Verminderde leverfunctie
Vergeleken met gezonde controlepersonen zonder verminderde leverfunctie was de farmacokinetiek van nirmatrelvir bij deelnemers met een matig verminderde leverfunctie niet significant anders. De gecorrigeerde geometrisch gemiddelde ratio (90%-BI) van de AUC_{inf} en C_{max} van nirmatrelvir, 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%).

Nirmatrelvir/ritonavir is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Moeders die borstvoeding geven
Na het tweemaal daags toedienen van 3 doses nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg aan 8 gezonde vrouwen die borstvoeding gaven, onder vet- en calorierijke voedingsomstandigheden, werden zowel nirmatrelvir als ritonavir uitgescheiden in de moedermelk. De geschatte melk/plasmaratio's waren voor de C_{max} en AUC van nirmatrelvir respectievelijk 0,27 en 0,26 en van ritonavir respectievelijk 0,06 en 0,07.

<u>Onderzoeken naar interacties uitgevoerd met nirmatrelvir/ritonavir</u>

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

Nirmatrelvir veroorzaakt *in vitro* bij klinisch relevante concentraties geen reversibele remming van CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 of CYP1A2. Uit resultaten van in-vitro-onderzoeken is gebleken dat nirmatrelvir 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 nirmatrelvir BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 en OCT2 remt, klein. Er bestaat een kans dat nirmatrelvir bij klinisch relevante concentraties MDR1 en OATP1B1 remt.

Het effect op de farmacokinetiek van nirmatrelvir/ritonavir werd beoordeeld met itraconazol (CYP3A-remmer) en carbamazepine (CYP3A-inductor). De test-/referentieratio's van de aangepaste geometrische gemiddelden voor de AUC_{inf} en C_{max} van nirmatrelvir waren respectievelijk 44,50% en 56,82% na gelijktijdige toediening van nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg met meerdere orale doses carbamazepine. De test-/referentieratio's van de aangepaste geometrische gemiddelden voor de AUC_{tau} en C_{max} van nirmatrelvir waren respectievelijk 138,82% en 118,57% wanneer nirmatrelvir/ritonavir gelijktijdig werd toegediend met meerdere doses itraconazol vergeleken met de toediening van alleen nirmatrelvir/ritonavir.

Het effect van nirmatrelvir/ritonavir op andere geneesmiddelen werd beoordeeld met midazolam (CYP3A-substraat), dabigatran (P-gp-substraat) en rosuvastatine (OATP1B1-substraat). De test-/referentieratio's van de aangepaste geometrische gemiddelden voor de AUC_{inf} en C_{max} van midazolam waren respectievelijk 1.430,02% en 368,33% wanneer midazolam gelijktijdig werd toegediend met meerdere doses nirmatrelvir/ritonavir vergeleken met de toediening van alleen midazolam. De test-/referentieratio's van de aangepaste geometrische gemiddelden voor de AUC_{inf} en C_{max} van dabigatran waren respectievelijk 194,47% en 233,06% na gelijktijdige toediening van dabigatran met meerdere doses nirmatrelvir/ritonavir vergeleken met de toediening van alleen dabigatran. De test/referentieratio's van de aangepaste geometrische gemiddelden voor de AUC_{inf} en C_{max} van rosuvastatine waren respectievelijk 131,18% en 212,44% na gelijktijdige toediening van rosuvastatine met meerdere doses nirmatrelvir/ritonavir vergeleken met de toediening van alleen rosuvastatine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Nirmatrelvir

Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde doses en genotoxiciteit hebben geen risico door nirmatrelvir aan het licht gebracht. Er werden geen bijwerkingen waargenomen in onderzoeken naar vruchtbaarheid, embryo-foetale ontwikkeling, of pre- en postnatale 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 (AUC_{24}) 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 nirmatrelvir.

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, biliaire en fagocytaire 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 soortspecifieke 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 (embryosterfte, 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 (embryosterfte, kleinere nestgrootte en verlaagde foetale gewichten) trad op bij een toxische dosis voor de moeder.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Nirmatrelvir filmomhulde tabletten

Tabletkern
Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal siliciumdioxide
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulling
Hydroxypropylmethylcellulose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol/polyethyleenglycol (E1521)
IJzeroxide rood (E172)

Ritonavir filmomhulde tabletten

Tabletkern
Copovidon
Sorbitanlauraat
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij (E551)
Calciumwaterstoffosfaat
Natriumstearylfumaraat

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisters van OPA/Al/PVC-folie.

Verpakkingsgrootte van 5 blisters met elk 4 nirmatrelvir-tabletten en 2 ritonavir-tabletten voor de ochtend- en avonddosis (in totaal 30 tabletten).

Verpakkingsgrootte van één blister met 6 nirmatrelvir-tabletten en 5 ritonavir-tabletten voor de eenmaaldaagse dosis (in totaal 11 tabletten).

Verpakkingsgrootte van 5 blisters met elk 2 nirmatrelvir-tabletten en 2 ritonavir-tabletten voor de ochtend- en avonddosis (in totaal 20 tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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
EU/1/22/1625/002
EU/1/22/1625/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 januari 2022
Datum van laatste verlenging: 28 november 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26/11/25

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.
25K28