

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ 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 die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 300 mg 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. 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 Paxlovid.

Indien de patiënt een dosis Paxlovid vergeet, en daar binnen de 8 uur na het gebruikelijke tijdstip van

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

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

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

Speciale aandacht voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie

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

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

Verminderde leverfunctie

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

Gelijktijdige behandeling met een therapie die ritonavir of cobicistat bevat

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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.

Paxlovid 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 concentraties gepaard gaan met ernstige en/of levensbedreigende reacties.

- Alfa₁-adrenoreceptorantagonist: alfuzosine
- Geneesmiddelen tegen angina pectoris: ranolazine
- Antiaritmica: amiodaron, dronedaron, flecaïnide, propafenon, kinidine
- Antibiotica: fusidinezuur
- Geneesmiddelen tegen kanker: neratinib, venetoclax
- Geneesmiddel tegen jicht: colchicine
- Antihistaminica: terfenadine
- Antipsychotica/neuroleptica: clozapine, 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-triglyceridtransferproteïne (MTTP)-remmer: lomitapide
- Geneesmiddelen tegen migraine: eletriptan
- 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
- Geneesmiddelen tegen kanker: apalutamide
- Anticonvulsiva: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne
- 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 met betrokkenheid van 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 met betrokkenheid van 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 dosering 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).

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

Zie tabel 1 voor geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn voor gelijktijdig gebruik met nirmatrevir/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 en andere overgevoeligheidsreacties zijn gemeld voor Paxlovid (zie rubriek 4.8). Gevallen van toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson-syndroom zijn gemeld met ritonavir, een onderdeel van Paxlovid (raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van Norvir). Als verschijnselen en symptomen van een klinisch significante overgevoeligheidsreactie of anafylaxie optreden, dient het gebruik van Paxlovid onmiddellijk te worden stopgezet en dient te worden gestart met gepaste geneesmiddelen en/of ondersteunende zorg.

Ernstig verminderde nierfunctie

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

Ernstig verminderde leverfunctie

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

Hepatotoxiciteit

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

Risico op ontwikkeling van resistentie tegen hiv 1

Omdat 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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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, 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, MATE1, OCT1 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 1 worden vermeld, zijn een leidraad en worden niet beschouwd als een volledig overzicht van alle mogelijke geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn of een interactie met nirmatrelvir/ritonavir kunnen aangaan.

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
Alfa ₁ -adrenoreceptor-antagonist	↑alfuzosine	Verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine kunnen leiden tot ernstige hypotensie en gelijktijdige toediening met Paxlovid is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Amfetaminederivaten	↑amfetamine	Ritonavir toegediend als antiretroviraal middel remt waarschijnlijk CYP2D6. Als gevolg daarvan wordt verwacht dat de concentraties amfetamine en de derivaten ervan stijgen. Zorgvuldige controle op bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met Paxlovid.
Analgetica	↑buprenorfine (57%, 77%)	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.
	↑fentanyl	Ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker remt CYP3A4 en als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van fentanyl stijgen. Zorgvuldige controle op therapeutische effecten en bijwerkingen (waaronder een onderdrukte ademhaling) wordt aanbevolen wanneer fentanyl gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.
	↓methadon (36%, 38%)	Als gevolg van een inductie van de glucuronidering, kan een verhoogde dosis methadon nodig zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir als farmacokinetische versterker. Aanpassing van de dosis dient te worden overwogen

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	<p>↓morphine</p> <p>↑pethidine</p> <p>↓piroxicam</p>	<p>gebaseerd op de klinische respons van de patiënt op de behandeling met methadon.</p> <p>De concentraties morphine kunnen verlaagd zijn als gevolg van een inductie van glucuronidering door gelijktijdige toediening van ritonavir als farmacokinetische versterker.</p> <p>Gelijktijdige toediening kan leiden tot toegenomen of langdurigere opioïde effecten. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dient een verlaging van de dosering van pethidine te worden overwogen. Controleer op een onderdrukte ademhaling en sedatie.</p> <p>Verlaagde blootstelling aan piroxicam door inductie van CYP2C9 door Paxlovid.</p>
Geneesmiddelen tegen angina pectoris	↑ranolazine	<p>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).</p>
Antiarritmica	<p>↑amiodaron, ↑dronedaron, ↑flecainide, ↑propafenon, ↑kinidine</p> <p>↑digoxine</p>	<p>Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van amiodaron, dronedaron, flecaïnide, propafenon en kinidine en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Deze interactie kan het gevolg zijn van een wijziging in de door P-gp gemedieerde digoxine-efflux door ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker. Er wordt verwacht dat de geneesmiddelconcentratie van digoxine stijgt. Controleer zo mogelijk de digoxineconcentraties en de veiligheid en werkzaamheid van digoxine.</p>
Antiastmatica	↓theofylline (43%, 32%)	<p>Een verhoogde dosis theofylline kan nodig zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir, als gevolg van inductie van CYP1A2.</p>
Geneesmiddelen tegen kanker	↑abemaciclib	<p>De serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A4-remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van abemaciclib en Paxlovid dient te worden vermeden. Indien deze gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, raadpleeg dan de SmPC van abemaciclib</p>

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	<p>↑afatinib</p> <p>↑apalutamide</p> <p>↑ceritinib</p> <p>↑dasatinib, ↑nilotinib, ↑vinblastine, ↑vincristine</p> <p>↑encorafenib</p>	<p>voor aanbevelingen over aanpassing van de dosering. Controleer op bijwerkingen gerelateerd aan abemaciclib.</p> <p>De serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van <i>Breast Cancer Resistance Protein</i> (BCRP) en acute P-gp-remming door ritonavir. De mate van 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.</p> <p>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).</p> <p>De serumconcentraties ceritinib kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A- en P-gp-remming door ritonavir. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van ceritinib met Paxlovid. Raadpleeg de SmPC van ceritinib voor aanbevelingen voor aanpassing van de dosering. Controleer op bijwerkingen van ceritinib.</p> <p>De serumconcentraties kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir. Dit kan leiden tot het vaker voorkomen van bijwerkingen.</p> <p>De serumconcentraties encorafenib kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir. Dit kan het risico op toxiciteit verhogen, waaronder het risico op ernstige bijwerkingen zoals verlenging van het QT-interval. Gelijktijdige toediening van encorafenib en ritonavir</p>

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

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

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
		CYP3A-remmers (raadpleeg de SmPC van venetoclax voor doseringsinstructies).
Anticoagulantia	<p>↑dabigatran (94%, 133%)*</p> <p>↑rivaroxaban (153%, 53%)</p> <p>warfarine, ↑↓S-warfarine (9%, 9%), ↓↔R-warfarine (33%)</p>	<p>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. Raadpleeg de SmPC van dabigatran voor meer informatie.</p> <p>Remming van CYP3A en P-gp leidt tot verhoogde plasmaconcentraties en farmacodynamische effecten van rivaroxaban. Dit kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Het gebruik van Paxlovid wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten die rivaroxaban krijgen.</p> <p>Inductie van CYP1A2 en CYP2C9 leidt tot verlaagde concentraties R-warfarine terwijl er weinig farmacokinetisch effect op S-warfarine wordt gezien bij gelijktijdige toediening met ritonavir. Verlaagde concentraties R-warfarine kunnen leiden tot verminderde bloedverdunding, daarom wordt aanbevolen de antistollingsparameters te controleren wanneer warfarine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.</p>
Anticonvulsiva	<p>carbamazepine*, fenobarbital, fenytoïne</p> <p>↓divalproëx, lamotrigine, fenytoïne</p>	<p>Carbamazepine verkleint de AUC en verlaagt de C_{max} van nirmatrelvir met respectievelijk 55% en 43%. Fenobarbital en fenytoïne 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 en fenytoïne met Paxlovid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker induceert oxidering door CYP2C9 en glucuronidering. Als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van anticonvulsiva dalen. Zorgvuldige controle van de serumconcentraties of therapeutische effecten wordt aanbevolen wanneer deze</p>

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
		geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir. Fenytoïne kan de serumconcentraties van ritonavir verlagen.
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 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 (zie rubriek 4.4).
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	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.
Antihistaminica	↑fexofenadine ↑loratadine	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

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	↑terfenadine	<p>effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer loratadine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.</p> <p>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).</p>
Anti-hiv	<p>↑efavirenz (21%)</p> <p>↑maraviroc (161%, 28%)</p> <p>↓raltegravir (16%, 1%)</p> <p>↓zidovudine (25%, NB)</p>	<p>Bij gelijktijdige toediening van efavirenz met ritonavir is een hogere frequentie bijwerkingen (bijv. duizeligheid, nausea, paresthesie) en laboratoriumafwijkingen (verhoogde leverenzymen) waargenomen.</p> <p>Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van maraviroc als gevolg van CYP3A-remming. Maraviroc kan met ritonavir worden gegeven om de blootstelling aan maraviroc te verhogen. Raadpleeg voor meer informatie de SmPC van maraviroc.</p> <p>Gelijktijdige toediening van ritonavir en raltegravir leidt tot een geringe daling van de concentraties raltegravir.</p> <p>Ritonavir kan glucuronidering van zidovudine induceren. Dit leidt tot licht verlaagde concentraties zidovudine. Dosiswijzigingen hoeven niet nodig te zijn.</p>
Anti-infectiva	<p>↓atovaquon</p> <p>↑bedaquiline</p>	<p>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.</p> <p>Er is geen onderzoek naar interactie met alleen ritonavir beschikbaar. Vanwege het risico op bijwerkingen van bedaquiline dient gelijktijdige toediening te worden vermeden. Als het voordeel opweegt tegen het risico, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van bedaquiline met ritonavir. Een frequentere controle van het electrocardiogram en controle van</p>

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	<p>↑claritromycine (77%, 31%), ↓14-OH-claritromycinemetaboliet (100%, 99%)</p> <p>delamanid</p> <p>↑erytromycine, ↑itraconazol*</p>	<p>transaminasen wordt aanbevolen (zie SmPC van bedaquiline).</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>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.</p>

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	<p>↑fusidinezuur</p> <p>↑rifabutine (4-voudig, 2,5-voudig), ↑25-<i>O</i>-desacetylrifabutinemetaboliet (38-voudig, 16-voudig)</p> <p>rifampicine</p> <p>sulfamethoxazol/trimethoprim</p> <p>↓voriconazol (39%, 24%)</p>	<p>Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van zowel fusidinezuur als ritonavir en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Vanwege de grote toename van de AUC van rifabutine kan een verlaging van de dosis rifabutine naar 150 mg 3 keer per week aangewezen zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir als farmacokinetische versterker.</p> <p>Rifampicine is een krachtige CYP3A4-inductor. Dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan nirmatrelvir/ritonavir en een mogelijk verlies van de virologische respons. Gelijktijdig gebruik van rifampicine met Paxlovid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Een wijziging van de dosis sulfamethoxazol/trimethoprim tijdens gelijktijdige behandeling met ritonavir zou niet nodig moeten zijn.</p> <p>Gelijktijdige toediening van voriconazol en ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker dient te worden vermeden tenzij een beoordeling van de baten/risicoverhouding voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.</p>
Antipsychotica	<p>↑clozapine, ↑pimozide</p> <p>↑haloperidol, ↑risperidon, ↑thioridazine</p>	<p>Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van clozapine en pimozide en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Ritonavir remt waarschijnlijk CYP2D6 en als gevolg daarvan wordt verwacht dat de concentraties van haloperidol, risperidon en thioridazine stijgen. Zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretrovirale doses ritonavir.</p>

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	<p>↑lurasidon</p> <p>↑quetiapine</p>	<p>Vanwege CYP3A-remming door ritonavir wordt verwacht dat de concentraties lurasidon stijgen. Gelijktijdige toediening met lurasidon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>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).</p>
Middelen tegen benigne prostaathyperplasie	↑silodosine	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke houdingsafhankelijke hypotensie (zie rubriek 4.3).
β ₂ -agonist (langwerkend)	↑salmeterol	Ritonavir remt CYP3A4 en als gevolg daarvan wordt een uitgesproken verhoging van de plasmaconcentraties van salmeterol verwacht. Gelijktijdig gebruik wordt daarom niet aanbevolen.
Calciumkanaalantagonisten	<p>↑amlodipine, ↑diltiazem, ↑nifedipine</p> <p>↑lercanidipine</p>	<p>Ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4. Als gevolg daarvan wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van calciumkanaalantagonisten stijgen. Zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer amlodipine, diltiazem of nifedipine gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.</p> <p>Gelijktijdige toediening van lercanidipine en Paxlovid dient te worden vermeden.</p>
Cardiovasculaire middelen	<p>↑eplerenon</p> <p>↑ivabradine</p>	<p>Gelijktijdige toediening met eplerenon is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke hyperkaliëmie (zie rubriek 4.3).</p> <p>Gelijktijdige toediening met ivabradine is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke bradycardie of geleidingsstoornissen (zie rubriek 4.3).</p>
Endothelineantagonisten	<p>↑bosentan</p> <p>↑riociguat</p>	<p>Gelijktijdige toediening van bosentan en ritonavir kan bij <i>steady state</i> de maximale concentraties (C_{max}) en de AUC van bosentan verhogen.</p> <p>Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A- en P-gp-remming</p>

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
		door ritonavir. Gelijktijdige toediening van riociguat met Paxlovid wordt niet aanbevolen (raadpleeg de SmPC van riociguat).
Ergotderivaten	↑dihydro-ergotamine, ↑ergometrine, ↑ergotamine, ↑methylelrgometrine	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 (<i>Hypericum perforatum</i>) 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	↑atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine	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 toegediend als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker. Aangezien verhoogde concentraties van lovastatine en simvastatine patiënten gevoeliger kunnen maken voor myopathieën, waaronder rhabdomyolyse, is de combinatie van deze geneesmiddelen met ritonavir gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is minder afhankelijk van CYP3A voor het metabolisme. Hoewel de eliminatie van rosuvastatine niet afhankelijk is van CYP3A, is toch een toename van de blootstelling aan rosuvastatine gemeld bij gelijktijdige toediening van ritonavir. Het mechanisme van deze interactie is niet duidelijk, maar kan het gevolg zijn van transporteiwitremming. Bij gebruik met ritonavir toegediend als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel, dient de laagst mogelijke dosis atorvastatine of rosuvastatine te worden

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
		toegediend. Het metabolisme van pravastatine en fluvastatine is niet afhankelijk van CYP3A. Er worden geen interacties met ritonavir verwacht. Indien behandeling met een HMG-CoA-reductaseremmer is aangewezen, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen.
Hormonale anticonceptie	↓ethinylestradiol (40%, 32%)	Bij gelijktijdig gebruik van ritonavir toegediend als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker, dient een barrièremethode of een andere niet-hormonale anticonceptiemethode te worden overwogen, vanwege dalingen in de concentraties ethinylestradiol. Ritonavir verandert waarschijnlijk het bloedingsprofiel van de uterus en vermindert waarschijnlijk de effectiviteit van anticonceptiva die estradiol bevatten.
Immunosuppressiva	↑voclosporine	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke acute en/of chronische nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.3).
Immunosuppressiva	↑ciclosporine, ↑everolimus, ↑sirolimus, ↑tacrolimus	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 serumconcentraties van immunosuppressiva, om de dosis van het immunosuppressivum te verlagen zodat overmatige blootstelling en daaropvolgende toename van ernstige bijwerkingen van het immunosuppressivum worden 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.
Geneesmiddelen tegen migraine	↑eletriptan	Gelijktijdige toediening van eletriptan binnen ten minste 72 uur na Paxlovid is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke ernstige bijwerkingen, waaronder

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
		cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen (zie rubriek 4.3).
Lipidenwijzigende middelen	↑lomitapide	CYP3A4-remmers verhogen de blootstelling aan lomitapide, waarbij krachtige remmers de blootstelling met een factor 27 verhogen. Als gevolg van CYP3A-remming door ritonavir wordt verwacht dat de concentraties van lomitapide stijgen. Gelijktijdig gebruik van Paxlovid met lomitapide is gecontra-indiceerd (zie de voorschrijfinformatie van lomitapide) (zie rubriek 4.3).
Fosfodiësterase (PDE5)-remmers	↑avanafil (13-voudig, 2,4-voudig) ↑sildenafil (11-voudig, 4-voudig) ↑tadalafil (124%, ↔) ↑vardenafil (49-voudig, 13-voudig)	Gelijktijdig gebruik van avanafil, sildenafil, tadalafil en vardenafil met Paxlovid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Sedativa/hypnotica	↑alprazolam (2,5-voudig, ↔) ↑buspiron	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 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

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	<p>↑clorazepaat, ↑diazepam, ↑estazolam, ↑flurazepam</p> <p>↑oraal midazolam (1.330%, 268%)*en parenteraal midazolam</p> <p>↑triazolam (>20-voudig, 87%)</p>	<p>de therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer buspiron gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.</p> <p>Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van clorazepaat, diazepam, estazolam en flurazepam en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>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 intensievecareafdeling (IC-afdeling) of vergelijkbare setting met nauwlettende klinische controle en geschikte medische behandeling in het geval van een onderdrukte ademhaling en/of langdurige sedatie. Aanpassing van de dosering van midazolam dient te worden overwogen, met name als er meer dan één dosis midazolam wordt toegediend.</p> <p>Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van triazolam en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>
Slaapmiddel	↑zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem en ritonavir kunnen gelijktijdig worden toegediend met zorgvuldige controle op overmatige sedatieve effecten.

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
Stoppen met roken	↓bupropion (22%, 21%)	Bupropion wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2B6. Gelijktijdige toediening van bupropion met herhaalde doses ritonavir verlaagt naar verwachting de concentraties van bupropion. Deze effecten worden beschouwd als inductie van het metabolisme van bupropion. Omdat is aangetoond dat ritonavir <i>in vitro</i> ook CYP2B6 remt, dient de aanbevolen dosis bupropion echter niet overschreden te worden. In tegenstelling tot 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	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, toegediend als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker, en deze glucocorticoïden wordt daarom niet aanbevolen, tenzij het mogelijke voordeel van de behandeling opweegt tegen het risico op effecten van systemische 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.

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse (verandering in AUC, verandering in C _{max})	Klinische opmerkingen
	↑dexamethason ↑prednisolon (28%, 9%)	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.
Schildklierhormoons substitutietherapie	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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Het gebruik van ritonavir kan de werkzaamheid van gecombineerde hormonale anticonceptiva verminderen. Patiënten die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken, moet worden geadviseerd om een andere effectieve anticonceptiemethode, of een extra barrièremethode voor anticonceptie, te gebruiken tijdens behandeling met Paxlovid. Dit moet worden voortgezet tot één menstratiecyclus na stopzetting van Paxlovid (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 geboortefwijkingen vergeleken met de percentages die werden waargenomen in populatiegebaseerde surveillancesystemen voor geboortefwijkingen.

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Paxlovid (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 (5,6%), diarree (3,1%), hoofdpijn (1,4%) en braken (1,1%).

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 2 worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$,

<1/100), zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Bijwerkingen van Paxlovid

Stelsel/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid waaronder pruritus en rash
	Zelden	Anafylaxie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Dysgeusie, hoofdpijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, braken, nausea
	Soms	Buikpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Malaise

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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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 (EC₅₀-waarde van 61,8 nM en EC₉₀-waarde van 181 nM), na 3 dagen blootstelling aan het geneesmiddel. Nirmatrelvir had een antivirale activiteit in celcultuur (EC₅₀-waarden in het lage nanomolaire bereik ≤ 3 -voudig vergeleken met USA-WA1/2020) tegen SARS-CoV-2-isolaten die behoren tot de alfa (B.1.1.7), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), lambda (C.37), mu (B.1.621) en omikron (B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 en BA.5)-varianten. De bèta (B.1.351)-variant was de minst gevoelige geteste variant, met een gevoeligheid die ongeveer 3,7 keer minder was dan het USA-WA1/2020-isolaat.

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 3 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 3: SARS-CoV-2 M^{pro} aminozuursubstituties geselecteerd door nirmatrelvir in celcultuur (met >5-voudige veranderingen van EC₅₀)

T21I (1,1-4,6), E166V (25-267), P252L (5,9), T304I (2,1-5,5), T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+T304I (3,0-7,9), L50F+E166V (34-163), 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 mutaties van M^{pro} en sommige dubbele mutaties die geïdentificeerd zijn en die de gevoeligheid van SARS-CoV-2 voor nirmatrelvir reduceerden, resulteerden in een <5-voudige verschuiving van EC₅₀ in vergelijking met SARS-CoV-2-wildtype. In het algemeen leidden drievoudige mutaties en sommige dubbele mutaties tot >5-voudige veranderingen van EC₅₀ ten opzichte van die van het wildtype. De klinische significantie van deze mutaties moet verder worden begrepen.

Rebound van de virale belasting en tijdens de behandeling optredende mutaties

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 hoger in de Paxlovid-arm (6,96% versus 4,08%). Tot nu toe worden virale rebounds en terugkerende symptomen van COVID-19 niet geassocieerd met ernstigere ziekte 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), chronische longziekte (waaronder astma), chronische nierziekte, huidige roker, immunosuppressieve aandoening of behandeling met immunosuppressieve middelen, cardiovasculaire aandoening, hypertensie, sikkcelcel-aandoening, 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)-

analysezet (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-analysezet (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-analysezet (alle behandelde deelnemers bij wie de symptomen ≤ 5 dagen geleden waren begonnen).

In totaal werden 2.246 deelnemers gerandomiseerd naar Paxlovid of placebo. In de uitgangssituatie was de gemiddelde leeftijd 46 jaar, waarbij 13% van de deelnemers 65 jaar of ouder was (3% was 75 jaar of ouder); 51% was mannelijk; 72% was blank, 5% had een donkere huidskleur of was Afro-Amerikaans en 14% was Aziatisch; 45% was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst; bij 66% van de deelnemers waren de symptomen ≤ 3 dagen vóór het starten van de onderzoeksbehandeling begonnen; 81% had een BMI ≥ 25 kg/m² (37% een BMI ≥ 30 kg/m²); 12% had diabetes mellitus; minder dan 1% van de onderzoekspopulatie had een immuundeficiëntie, 47% van de deelnemers was serologisch negatief in de uitgangssituatie en 51% was serologisch positief. De gemiddelde (SD) virusbelasting in de uitgangssituatie was 4,63 log₁₀ kopieën/ml (2,87); 26% van de deelnemers had een virusbelasting in de uitgangssituatie van $>10^7$ (kopieën/ml); 6,2% van de deelnemers kreeg een therapeutische mAb-behandeling voor COVID-19 op het moment van de randomisatie of zou die naar verwachting krijgen, en werd uitgesloten van de mITT- en de mITT1-analyses. De primaire SARS-CoV-2-variant in beide behandelarmen was delta (98%), met name clade 21J (op basis van interim-analyse).

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

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

In tabel 4 worden de resultaten weergegeven van het primaire eindpunt in de mITT1-analysepopulatie voor de volledige dataset bij de uiteindelijke voltooiing van het onderzoek.

Tabel 4: 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-analysezet)

	Paxlovid (N=1.039)	Placebo (N=1.046)
COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopname of overlijden ongeacht de oorzaak tot en met dag 28		
n (%)	9 (0,9%)	66 (6,3%)
Daling vergeleken met placebo ^a (95%-BI), %	-5,52 (-7,12; -3,92)	
p-waarde	$<0,0001$	
Overlijden ongeacht de oorzaak tot en met dag 28, %	0	12 (1,1%)

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).

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

De geschatte risicovermindering was -5,8% met 95%-BI van (-7,8%; -3,8%) bij deelnemers die binnen 3 dagen na aanvang van symptomen werden behandeld, en -4,9% met 95%-BI van (-7,7%; -2,2%) in de mITT1-subgroep van deelnemers die later dan 3 dagen na aanvang van symptomen werden behandeld.

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

Tabel 5: Progressie van COVID-19 (ziekenhuisopname of overlijden) tot en met dag 28 bij symptomatische volwassenen met een verhoogd risico op progressie naar ernstige ziekte; mITT1-analyseset

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Aantal patiënten	N=1.039	N=1.046
Serologie negatief	n=487	n=505
Patiënten met ziekenhuisopname of die overleden ^a (%)	8 (1,6%)	58 (11,5%)
Geschat percentage over 28 dagen (95%-BI), % Geschatte daling vergeleken met placebo (95%-BI)	1,47 (0,70; 3,05) -10,04 (-13,10; -6,98)	11,71 (9,18; 14,89)
Serologie positief	n=540	n=528
Patiënten met ziekenhuisopname of die overleden ^a (%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)
Geschat percentage over 28 dagen (95%-BI), % Geschatte daling vergeleken met placebo (95%-BI)	0,19 (0,03; 1,31) -1,34 (-2,45; -0,23)	1,52 (0,76; 3,02)

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.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van 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 $\mu\text{g/ml}$ en 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$. De mediane tijd tot C_{max} (T_{max}) bedroeg 3 uur. De rekenkundig gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 6,1 uur.

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

Effect van voedsel op orale absorptie

Dosering met een vetrijke maaltijd verhoogde de blootstelling aan 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

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.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

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

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Vergeleken met gezonde controlepersonen zonder verminderde leverfunctie was de farmacokinetiek van 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.

Onderzoeken naar interacties uitgevoerd met nirmatrelvir/ritonavir

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 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, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 en OCT2 remt, klein. Er bestaat een kans dat nirmatrelvir bij klinisch relevante concentraties MDR1, MATE1, OCT1 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) en dabigatran (P-gp-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.

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 fagocyttaire elementen en gingen gepaard met stijgingen van de leverenzymen. Hyperplasie van het pigmentepitheel van de retina en retinadegeneratie zijn waargenomen in alle knaagdieronderzoeken die zijn uitgevoerd met ritonavir, maar zijn niet waargenomen bij honden. Er zijn ultrastructureel aanwijzingen dat deze retina-afwijkingen een gevolg kunnen zijn van fosfolipidose. Klinische onderzoeken leverden echter geen aanwijzingen op voor oogafwijkingen veroorzaakt door het geneesmiddel bij mensen. Alle schildklierafwijkingen waren na het staken van de toediening van ritonavir reversibel. Klinisch onderzoek bij mensen heeft geen klinisch belangrijke veranderingen in de schildklierfunctietests aangetoond.

Nierafwijkingen, waaronder degeneratie van de tubuli, chronische ontsteking en proteïnurie, zijn waargenomen bij ratten en er wordt verondersteld dat dit kan worden toegeschreven aan een 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 (embryo-sterfte, verlaagd foetaal lichaamsgewicht en vertraagde ossificatie en viscerale veranderingen, waaronder vertraagd indalen van de testes) trad voornamelijk op bij een toxische dosis voor de moeder. Ontwikkelingstoxiciteit bij konijnen (embryo-sterfte, kleinere nestgrootte en verlaagde foetale gewichten) trad op bij een toxische dosis voor de moeder.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Nirmatrelvir filmomhulde tabletten

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal siliciumdioxide
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulling:

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

Ritonavir filmomhulde tabletten

Tabletkern:

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

Filmomhulling:

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

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 met 30 tabletten.

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

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

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

EU/1/22/1625/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 januari 2022

Datum van laatste verlenging: 28 november 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Duitsland

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Ierland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmomhulde tabletten
nirmatrelvir + ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke roze filmomhulde tablet bevat 150 mg nirmatrelvir
Elke witte filmomhulde tablet bevat 100 mg ritonavir

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten (20 nirmatrelvir-tabletten + 10 ritonavir-tabletten)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Scan de QR-code voor productinformatie in de nationale taal.
URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/22/1625/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

paxlovid

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paxlovid
nirmatrelvir 150 mg tablet
ritonavir 100 mg tablet

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmomhulde tabletten nirmatrelvir + ritonavir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Paxlovid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Paxlovid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Paxlovid bevat twee werkzame stoffen, nirmatrelvir en ritonavir, in twee verschillende tabletten. Paxlovid is een antiviraal geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met COVID-19 die geen extra zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van ernstige ziekte.

COVID-19 wordt veroorzaakt door een virus dat coronavirus wordt genoemd. Paxlovid stopt de vermenigvuldiging van het virus in cellen en dit stopt ook de vermenigvuldiging van het virus in het lichaam. Dit geneesmiddel kan uw lichaam helpen de virusinfectie te overwinnen, en kan voorkomen dat u ernstig ziek wordt.

Worden uw klachten na 5 dagen erger of merkt u geen verbetering? Neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt een van de volgende geneesmiddelen. Gebruik van Paxlovid met deze geneesmiddelen kan ernstige of levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken, of een invloed hebben op hoe Paxlovid werkt:
 - Alfuzosine (gebruikt om de symptomen van een vergrote prostaat te behandelen)
 - Ranolazine (gebruikt om chronische pijn op de borst [angina pectoris] te behandelen)
 - Amiodaron, dronedaron, flecaïnide, propafenon, kinidine (gebruikt om hartaandoeningen te behandelen en om een onregelmatige hartslag te corrigeren)
 - Fusidinezuur, rifampicine (gebruikt om bacteriële infecties te behandelen)
 - Apalutamide, neratinib, venetoclax (gebruikt om kanker te behandelen)

- Carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne (gebruikt om epileptische aanvallen te voorkomen en onder controle te houden)
- Colchicine (gebruikt om jicht te behandelen)
- Terfenadine (gebruikt om allergieën te behandelen)
- Lurasidon (gebruikt om schizofrenie te behandelen)
- Pimozide, clozapine, quetiapine (gebruikt om schizofrenie, bipolaire stoornis, ernstige depressie en abnormale gedachten of gevoelens te behandelen)
- Silodosine (gebruikt om een vergrote prostaatklief te behandelen)
- Eplerenon en ivabradine (gebruikt om hart- en/of bloedvatproblemen te behandelen)
- Dihydro-ergotamine en ergotamine (gebruikt om migraine te behandelen)
- Ergometrine en methyleergometrine (gebruikt om overmatig bloeden te stoppen, wat kan optreden na een bevalling of abortus)
- Cisapride (gebruikt om bepaalde maagproblemen te verlichten)
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (een kruidenmiddel, gebruikt om depressie en angst te behandelen)
- Voclosporine (gebruikt om een verminderde afweer te behandelen)
- Lovastatine, simvastatine, lomitapide (gebruikt om het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen)
- Eletriptan (gebruikt om een aanval van erge hoofdpijn [migraine] te behandelen)
- Avanafil, vardenafil (gebruikt om een erectiestoornis [ook wel bekend als impotentie] te behandelen)
- Sildenafil, tadalafil (gebruikt om een erectiestoornis [ook wel bekend als impotentie] of om pulmonale arteriële hypertensie [hoge bloeddruk in de longslagader] te behandelen)
- Clorzepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam ingenomen via de mond (gebruikt om angst en/of moeite met slapen te verlichten)
- Tolvaptan, gebruikt om te weinig zout (natrium) in uw bloed te behandelen

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Allergische reacties

Allergische reacties, waaronder heftige allergische reacties (bekend als ‘anafylaxie’), kunnen voorkomen bij mensen die Paxlovid innemen, zelfs al na 1 dosis. Stop met het innemen van Paxlovid en bel direct uw arts als u een van de volgende verschijnselen van een allergische reactie krijgt:

- moeite met slikken of ademen
- zwelling van de tong, de mond en het gezicht
- gevoel dat de keel dicht zit
- heesheid
- jeuk
- huiduitslag

Leverziekte

Heeft u een leverziekte, of heeft u een leverziekte gehad? Vertel dat dan uw arts. Afwijkingen in leverenzymen, ontsteking van de lever en geelzucht zijn voorgekomen bij patiënten die ritonavir kregen.

Nierziekte

Heeft u een nierziekte, of heeft u een nierziekte gehad? Vertel dat dan aan uw arts.

Risico op het ontwikkelen van resistentie tegen hiv 1

Heeft u een onbehandelde of ongecontroleerde hiv-infectie? Paxlovid kan ervoor zorgen dat sommige geneesmiddelen tegen hiv in de toekomst niet meer zo goed werken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Paxlovid niet aan kinderen en jongeren die jonger zijn dan 18 jaar. Dit geneesmiddel is niet onderzocht bij kinderen en jongeren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Er zijn andere geneesmiddelen die niet samen met Paxlovid mogen worden ingenomen. Gebruikt u naast Paxlovid nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- geneesmiddelen die worden gebruikt om kanker te behandelen, zoals afatinib, abemaciclib, apalutamide, ceritinib, dasatinib, encorafenib, fostamatinib, ibrutinib, nilotinib, vinblastine en vincristine
- geneesmiddelen om het bloed te verdunnen (antistollingsmiddelen), zoals warfarine, rivaroxaban en dabigatran
- geneesmiddelen om aanvallen van schokken door het hele lichaam met spiertrekkingen (convulsies) te behandelen, zoals divalproëx, lamotrigine
- geneesmiddelen die worden gebruikt om te stoppen met roken, zoals bupropion
- geneesmiddelen om allergieën te behandelen, zoals fexofenadine en loratadine
- geneesmiddelen die worden gebruikt om schimmelinfecties te behandelen (antimycotica), zoals itraconazol en voriconazol
- geneesmiddelen die worden gebruikt om het syndroom van Cushing te behandelen – wanneer het lichaam te veel cortisol aanmaakt – bijvoorbeeld ketoconazol-tabletten
- geneesmiddelen die worden gebruikt om een hiv-infectie te behandelen, zoals efavirenz, maraviroc, raltegravir en zidovudine
- geneesmiddelen die worden gebruikt om infecties te behandelen (bijv. antibiotica en antimycobacteriële middelen), zoals atovaquon, claritromycine, erytromycine, bedaquiline, rifabutine, delamanid en sulfamethoxazol/trimethoprim
- geneesmiddelen die worden gebruikt om psychische stoornissen of stemmingsstoornissen te behandelen, zoals haloperidol, risperidon en thioridazine
- geneesmiddelen die worden gebruikt om een hoge bloeddruk in de bloedvaten die de longen van bloed voorzien te behandelen, zoals bosentan en riociguat
- geneesmiddelen die worden gebruikt om een hoge bloeddruk (hypertensie) te behandelen, zoals amlodipine, diltiazem, lercanidipine en nifedipine
- geneesmiddelen die worden gebruikt om hartaandoeningen te behandelen en een onregelmatige hartslag te corrigeren, zoals digoxine
- geneesmiddelen die worden gebruikt om een hepatitis C-virusinfectie te behandelen, zoals glecaprevir/pibrentasvir
- geneesmiddelen die worden gebruikt om het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen, zoals atorvastatine, fluvastatine, pravastatine en rosuvastatine
- geneesmiddelen die worden gebruikt om uw immuunsysteem te onderdrukken, zoals ciclosporine, everolimus, sirolimus en tacrolimus
- geneesmiddelen die worden gebruikt om ernstige pijn te behandelen, zoals morfine, fentanyl, methadon, buprenorfine, andere morfineachtige geneesmiddelen en piroxicam
- geneesmiddelen die worden gebruikt als kalmerende middelen (sedativa), geneesmiddelen tegen slapeloosheid (hypnotica) en slaapmiddelen, zoals alprazolam, buspiron en zolpidem
- steroïden, waaronder corticosteroïden, die worden gebruikt om een ontsteking te behandelen, zoals betamethason, budesonide, ciclesonide, dexamethason, fluticason, prednisolon, prednison en triamcinolon
- geneesmiddelen die worden gebruikt om astma en andere longproblemen zoals chronische obstructieve longziekte (COPD) te behandelen, zoals salmeterol en theofylline
- geneesmiddelen die worden gebruikt om depressie te behandelen, zoals amitriptyline, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, paroxetine en sertraline
- geneesmiddelen die worden gebruikt als schildklierhormoonvervangingsbehandeling, zoals levothyroxine
- een van de volgende specifieke geneesmiddelen:
 - via de mond ingenomen anticonceptiemiddel of anticonceptiemiddel in de vorm van een pleister dat ethinylestradiol bevat (gebruikt om zwangerschap te voorkomen)
 - midazolam toegediend door middel van een injectie, gebruikt om te kalmeren (een wakkere, maar zeer ontspannen toestand van kalmte of sufheid gedurende een medische test of procedure) of te verdoven

Veel geneesmiddelen gaan een wisselwerking aan met Paxlovid. **Houd een lijst van uw geneesmiddelen bij om aan uw arts en apotheker te laten zien.** Moet u een nieuw geneesmiddel gebruiken? Vertel het dat dan aan uw arts. Uw arts kan u vertellen of het veilig is om Paxlovid met andere geneesmiddelen in te nemen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er is onvoldoende informatie om er zeker van te zijn dat Paxlovid veilig gebruikt kan worden tijdens de zwangerschap. Als u zwanger bent wordt het gebruik van Paxlovid niet aanbevolen, behalve wanneer deze behandeling in uw toestand noodzakelijk is. Het wordt aanbevolen om u te onthouden van seksuele activiteit of om een voorbehoedsmiddel te gebruiken terwijl u Paxlovid gebruikt en, uit voorzorg, gedurende 7 dagen na het voltooien van de behandeling met Paxlovid. Gebruikt u een hormonaal voorbehoedsmiddel? Gebruik dan ook een condoom of een ander niet-hormonaal voorbehoedsmiddel, omdat de werkzaamheid van het hormonale voorbehoedsmiddel verminderd kan zijn door Paxlovid. Uw arts zal u advies geven hoe lang deze aanpassing van uw voorbehoedsmiddelen nodig is.

Er is geen informatie over het gebruik van Paxlovid als u borstvoeding geeft. U mag geen borstvoeding geven terwijl u Paxlovid gebruikt en, uit voorzorg, gedurende 7 dagen na het voltooien van de behandeling met Paxlovid.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Paxlovid bevat lactose

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Paxlovid bevat natrium

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Paxlovid bestaat uit 2 geneesmiddelen: nirmatrelvir en ritonavir. De aanbevolen dosis is 2 tabletten nirmatrelvir (roze tablet) met 1 tablet ritonavir (witte tablet) via de mond, tweemaal daags (‘s ochtends en ‘s avonds).

Een behandelkuur duurt 5 dagen. Neem voor elke dosis alle 3 de tabletten tegelijk in.

Heeft u een nierziekte? Neem dan contact op met uw medische zorgverlener voor de geschikte dosis Paxlovid.

Slik de tabletten in hun geheel door. De tabletten niet kauwen, breken of pletten. Paxlovid kan bij het eten worden ingenomen maar dat hoeft niet.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel Paxlovid heeft gebruikt, bel dan direct uw medische zorgverlener of ga onmiddellijk naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Bent u een dosis Paxlovid vergeten? En is het korter dan 8 uur na het gebruikelijke tijdstip? Neem de dosis dan in zo gauw u eraan denkt. Bent u een dosis vergeten en is het 8 uur of meer na het gebruikelijke tijdstip? Sla dan de dosis over. Neem de volgende dosis weer op het gebruikelijke tijdstip. Gebruik geen twee doses Paxlovid tegelijk.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Ook al voelt u zich beter, stop niet met het gebruik van Paxlovid zonder dat met uw arts te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Diarree
- Overgeven
- Misselijkheid
- Eten en drinken smaakt anders dan normaal
- Hoofdpijn

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Allergische reacties (zoals jeuk of huiduitslag)
- Buikpijn

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- Heftige allergische reactie, bekend als anafylaxie (met verschijnselen als: zwelling van de tong, de mond en het gezicht, moeite met slikken of ademen, gevoel dat de keel dicht zit of heesheid)
- U voelt zich ziek of u voelt zich niet lekker (malaise)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos of de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de

juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn nirmatrelvir en ritonavir.
 - Elke roze filmomhulde nirmatrelvir-tablet bevat 150 mg nirmatrelvir.
 - Elke witte filmomhulde ritonavir-tablet bevat 100 mg ritonavir.
- De andere stoffen in de nirmatrelvir-tablet zijn microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat (zie rubriek 2, 'Paxlovid bevat lactose'), natriumcroscarmellose, colloïdaal siliciumdioxide en natriumstearylfumaraat (zie rubriek 2, 'Paxlovid bevat natrium'). De filmomhulling bevat hydroxypropylmethylcellulose, titaandioxide, polyethyleenglycol en rood ijzeroxide.
- De andere stoffen in de ritonavir-tablet zijn copovidon, sorbitanlauraat, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, watervrij calciumwaterstoffosfaat, natriumstearylfumaraat. De filmomhulling bevat hypromellose, titaandioxide, macrogol, hydroxypropylcellulose, talk, colloïdaal watervrij siliciumdioxide en polysorbaat 80.

Hoe ziet Paxlovid eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Paxlovid filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in 5 blisters voor de dagelijkse dosis met in totaal 30 tabletten verpakt in een doos.

Elke dagelijkse blister bevat 4 nirmatrelvir-tabletten (150 mg per stuk) en 2 ritonavir-tabletten (100 mg per stuk). Op elke blister staat aangegeven welke tabletten 's ochtends (symbool van een zon) en welke 's avonds (symbool van een maan) moeten worden ingenomen.

Nirmatrelvir 150 mg filmomhulde tabletten zijn roze, ovaal en hebben de inscriptie 'PFE' aan de ene zijde en '3CL' aan de andere zijde.

Ritonavir 100 mg filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken wit, capsulevormig en hebben de inscriptie 'H' aan de ene zijde en 'R9' aan de andere zijde.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Duitsland

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel apparaat om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.



URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

Andere informatiebronnen

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

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.