

Dies ist eine Anwendungsempfehlung der Pfizer AG (nicht von Swissmedic autorisiert) für medizinisches Fachpersonal für Paxlovid™ (Nirmatrelvir [PF-07321332]/Ritonavir), das von Swissmedic noch nicht beurteilt wurde und deshalb von Swissmedic nicht zugelassen ist. Gestützt auf Art. 21 Abs. 1 der Verordnung 3 über Massnahmen zur Bekämpfung des Coronavirus (COVID-19) können die Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19 unmittelbar nach Einreichung bei Swissmedic in Verkehr gebracht werden. Dies gilt für die Dauer der Beurteilung durch Swissmedic und bis zum Entscheid über eine Marktzulassung.

Aktualisiert von Pfizer AG am 15.02.2022.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, den Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen».

Paxlovid™

Zusammensetzung

Wirkstoffe

PF-07321332 (entspricht der Substanz mit der chemischen Bezeichnung: (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethyl)-3-((2S)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoracetamido)butanoyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxamid); ritonavirum.

Hilfsstoffe

PF-07321332

Lactosum monohydricum (185 mg), cellulolum microcristallinum, carmellosum natricum, silica colloidalis, natrii stearyl is fumaras, hypromellosum, titanii dioxidum, macrogolum, ferrum oxydatum rubrum.

Ritonavir

Copovidonum, sorbitani laureas, silica colloidalis anhydrica, calcii hydrogenophosphas anhydricus, natrii stearyl is fumaras, hypromellosum, titanii dioxidum, macrogolum, hydroxypropylcellulosum, talcum, polysorbatum 80.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

PF-07321332

Filmtablette.

1 PF-07321332 Filmtablette enthält 150 mg PF-07321332.

Rosafarbene, ovale Tablette, ungefähr 17.6 mm lang und 8.6 mm breit, gestempelt mit «PFE» auf der einen und «3CL» auf der anderen Seite.

Gesamtnatriumgehalt pro Filmtablette: 0.99 mg.

Ritonavir

Filmtablette.

1 Ritonavir Filmtablette enthält 100 mg Ritonavir.

Weisse bis gebrochen weisse, kapselförmige Tablette, ungefähr 17.1 mm lang und 9.1 mm breit, gestempelt mit «H» auf der einen und «R9» auf der anderen Seite.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Paxlovid wird angewendet für die Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

Dosierung/Anwendung

Paxlovid Packungen enthalten PF-07321332- und Ritonavir-Filmtabletten.

Der Tagesblister enthält zwei getrennte Abschnitte, die jeweils zwei Tabletten mit PF-07321332 und eine Tablette mit Ritonavir enthalten; dies entspricht der Standard-Tagesdosis.

Übliche Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg PF-07321332 (zwei Tabletten zu je 150 mg) und 100 mg Ritonavir (eine Tablette zu 100 mg) zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden, über einen Zeitraum von 5 Tagen.

Paxlovid sollte so schnell wie möglich nach COVID-19 Diagnose und innerhalb von 5 Tagen nach Einsetzen der Symptome verabreicht werden. Auch wenn der Patient nach Beginn der Paxlovid-Behandlung aufgrund von schwerem oder kritischem COVID-19 hospitalisiert werden muss, wird empfohlen, die 5-tägige Behandlung vollständig abzuschliessen.

Wenn der Patient eine Paxlovid-Dosis innerhalb von 8 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit vergessen hat, sollte diese so bald wie möglich eingenommen und der normale Einnahmeplan

fortgeführt werden. Wenn der Patient eine Dosis um mehr als 8 Stunden vergessen hat, sollte die vergessene Dosis ausgelassen und stattdessen die nächste Dosis zum regulären Zeitpunkt eingenommen werden. Der Patient sollte die Dosis nicht verdoppeln, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschweren (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Paxlovid soll bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht angewendet werden (siehe «Warnungen und Vorsichtsmassnahmen» und «Pharmakokinetik»).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 60 - < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 - < 60 ml/min) sollte die Paxlovid-Dosis auf 150 mg/100 mg PF-07321332/Ritonavir alle 12 Stunden über 5 Tage reduziert werden, um eine Überexposition zu vermeiden (diese Dosisanpassung wurde nicht klinisch getestet).

Paxlovid soll bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung [eGFR < 30 ml/min, einschliesslich Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium (End Stage Renal Disease = ESRD) unter Hämodialyse] nicht angewendet werden (siehe «Warnungen und Vorsichtsmassnahmen» und «Pharmakokinetik»).

Zur besonderen Beachtung bei Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen

Der Tagesblister enthält zwei getrennte Abschnitte, die jeweils zwei Tabletten mit PF-07321332 und eine Tablette mit Ritonavir enthalten; dies entspricht der Standard-Tagesdosis. Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen sind gezielt darauf hinzuweisen, dass sie nur eine PF-07321332-Tablette zusammen mit der Ritonavir-Tablette alle 12 h einnehmen sollen.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren sind bisher nicht belegt. Es sind keine Daten verfügbar.

Patienten mit anderen Grunderkrankungen

Gleichzeitige Behandlung mit einer Ritonavir- oder Cobicistat-haltigen Therapie

Eine Anpassung der Paxlovid-Dosis ist nicht erforderlich.

Patienten, bei denen eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder dem Hepatitis-C-Virus (HCV) diagnostiziert wurde und die eine Therapie mit Ritonavir oder Cobicistat erhalten, sollten die Therapie wie angezeigt fortsetzen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

PF-07321332 muss zusammen mit Ritonavir eingenommen werden. Wird PF-07321332 nicht ordnungsgemäss zusammen mit Ritonavir eingenommen, resultieren daraus PF-07321332-Plasmaspiegel, die nicht ausreichen, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen.

Paxlovid kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden, da zurzeit keine entsprechenden Daten verfügbar sind.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit auf die Wirkstoffe oder einen der unter «Zusammensetzung» genannten Hilfsstoffe.

Arzneimittel mit stark CYP3A-abhängiger Clearance und bei denen erhöhte Konzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergehen.

Arzneimittel, die starke CYP3A-Induktoren sind, bei denen signifikant reduzierte PF-07321332/Ritonavir-Konzentrationen im Plasma mit einem potenziellen Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenzbildung einhergehen können.

Die Therapie mit Paxlovid darf nicht unmittelbar nach dem Absetzen eines der folgenden Arzneimittel aufgenommen werden, da der Effekt des kürzlich abgesetzten CYP3A-Induktors verzögert eintritt (siehe «Interaktionen»).

Bei den unten aufgelisteten Arzneimitteln handelt es sich um eine Orientierungshilfe, nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die zusammen mit Paxlovid kontraindiziert sind.

- α_1 -Adrenorezeptor-Antagonist: Alfuzosin
- Analgetika: Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen*
- Antianginöse Arzneimittel: Ranolazin
- Onkologika: Neratinib, Venetoclax
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Bepridil*, Dronedaron, Encainid*, Flecanid*, Propafenon*, Chinidin*
- Antibiotika: Fusidinsäure, Rifampicin

- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Arzneimittel gegen Gicht: Colchicin
- Antihistaminika: Astemizol*, Terfenadin*
- Antipsychotika/ Neuroleptika: Lurasidon, Clozapin, Pimozid*, Quetiapin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin*, Ergometrin*, Ergotamin, Methylergometrin
- GI-Motorik beeinflussende Arzneimittel: Cisaprid*
- Pflanzliche Zubereitungen: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- Lipidmodifizierende Wirkstoffe:
 - o HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren: Lovastatin*, Simvastatin
 - o Inhibitoren des Mikrosomalen-Triglycerid-Transferproteins (MTTP): Lomitapid*
- PDE5 Inhibitoren: Avanafil, Sildenafil, Vardenafil
- Sedativa/Hypnotika: Clorazepat*, Diazepam, Estazolam*, Flurazepam, oral angewendetes Midazolam und Triazolam

* in der Schweiz nicht zugelassen

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die Einleitung einer Behandlung mit Paxlovid, einem CYP3A-Inhibitor, bei Patienten, die über CYP3A metabolisierte Arzneimittel erhalten, bzw. der Beginn einer Therapie mit Arzneimitteln, die über CYP3A metabolisiert werden, bei Patienten, die bereits Paxlovid erhalten, kann die Plasmakonzentrationen von CYP3A-metabolisierten Arzneimitteln erhöhen.

Bei Anwendung von CYP3A inhibierenden oder induzierenden Arzneimitteln kann sich die Konzentration von Paxlovid erhöhen bzw. verringern.

Mögliche Folgen solcher Wechselwirkungen können sein:

- Klinisch signifikante Nebenwirkungen mit potenziell schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder tödlichen Folgeereignissen durch die höhere Exposition gegenüber gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln.
- Klinisch signifikante Nebenwirkungen aufgrund einer höheren Paxlovid-Exposition.
- Verlust der therapeutischen Wirkung von Paxlovid und mögliche Entwicklung einer Virusresistenz.

In Tabelle 1 sind Arzneimittel aufgeführt, die bei gleichzeitiger Anwendung mit PF-07321332/Ritonavir kontraindiziert sind oder zu signifikanten Wechselwirkungen führen (siehe «Interaktionen»). Vor und während der Paxlovid-Therapie sollten mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel sollte während der

Paxlovid-Therapie geprüft und Patienten sollten auf mögliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln überwacht werden.

Schwere Nierenfunktionsstörungen

Es liegen keine klinischen Daten für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (einschliesslich ESRD-Patienten) vor. Gemäss der pharmakokinetischen Daten (siehe «Pharmakokinetik») könnte die Anwendung von Paxlovid bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu einer Überdosierung mit potenzieller Toxizität führen. Zum jetzigen Zeitpunkt kann keine Empfehlung für eine Dosisanpassung angegeben werden, da entsprechende Untersuchungen noch ausstehen. Daher sollte Paxlovid bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (eGFR <30 ml/min, einschliesslich Patienten mit ESRD unter Hämodialyse) nicht angewendet werden.

Schwere Leberfunktionsstörungen

Es liegen keine pharmakokinetischen und klinischen Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörungen vor. Daher sollte Paxlovid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörungen nicht angewendet werden.

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Ritonavir behandelt wurden, traten Erhöhungen der Lebertransaminasewerte sowie klinische Hepatitis und Ikterus auf. Paxlovid sollte daher bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen, Leberenzymveränderungen oder Hepatitis mit Vorsicht angewendet werden.

Risiko zur Entwicklung einer HIV-1-Resistenz

Da PF-07321332 gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, besteht bei Personen mit unkontrollierter oder nicht diagnostizierter HIV-1-Infektion möglicherweise das Risiko für eine Resistenzentwicklung gegen HIV-Protease-Inhibitoren.

Hilfsstoffe von besonderem Interesse

PF-07321332 Filmtabletten enthalten den Hilfsstoff Laktosemonohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Laktasemangel oder Glucose-Galaktose- Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

PF-07321332 und Ritonavir Filmtabletten enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. sie sind nahezu «natriumfrei».

Interaktionen

Paxlovid (PF-07321332/Ritonavir) ist ein CYP3A-Inhibitor und kann die Plasmakonzentrationen von primär über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln erhöhen. Arzneimittel, die in besonders hohem Mass über CYP3A metabolisiert werden und einen hohen First-Pass-Metabolismus aufweisen, sind bei gleichzeitiger Anwendung mit PF-07321332/Ritonavir offenbar am anfälligsten für stark erhöhte Expositionen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von PF-07321332/Ritonavir mit Arzneimitteln mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen erhöhte Konzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergehen, kontraindiziert (siehe Tabelle 1).

Ritonavir hat eine hohe Affinität zu verschiedenen Cytochrom-P450 (CYP)-Isoformen und kann die Oxidation in der folgenden Reihenfolge hemmen: CYP3A4 >CYP2D6. Ritonavir hat auch eine hohe Affinität zu P-Glykoprotein (P-gp) und kann diesen Transporter hemmen. Ritonavir kann die Glucuronidierung und Oxidation durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 induzieren und dadurch die Biotransformation einiger Arzneimittel, die über diese Stoffwechselwege metabolisiert werden, verstärken, was zu einer verminderten systemischen Exposition gegenüber solchen Arzneimitteln führen und damit deren therapeutische Wirkung verringern oder verkürzen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen CYP3A4-Substraten (siehe Tabelle 1), die zu potenziell signifikanten Wechselwirkungen führen können, sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt.

PF-07321332 und Ritonavir sind CYP3A-Substrate; daher können CYP3A induzierende Arzneimittel die Plasmakonzentrationen von PF-07321332 und Ritonavir verringern und die therapeutische Wirkung von Paxlovid reduzieren.

Als konservative Massnahme sollten die Wechselwirkungen, welche Ritonavir bei chronischer HIV-Infektion (600 mg BID bei ursprünglicher Verwendung als antiretrovirales Mittel und 100 mg BID bei der derzeitigen Verwendung als pharmakokinetischer Verstärker mit aniretroviralen Mitteln) betreffen, auch für Paxlovid gelten. Künftige Untersuchungen ermöglichen es eventuell, die Empfehlungen zu Arzneimittelwechselwirkungen an die 5-tägige Behandlungsdauer von Paxlovid anzupassen.

Die in Tabelle 1 aufgeführten Arzneimittel stellen eine Orientierungshilfe dar. Es handelt sich nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die zusammen mit PF-07321332/Ritonavir kontraindiziert sind oder damit interagieren.

Table 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen

Anwendungsempfehlung für medizinisches Fachpersonal

Arzneimittelklasse	Wirkstoff innerhalb der Arzneimittelklasse (AUC- bzw. C_{max} -Veränderung)	Kommentar
α_1 -Adrenorezeptor-Antagonist	↑Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentration von Alfuzosin kann zu schwerer Hypotonie führen und ist daher kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).
Amphetaminderivate	↑Amphetamin	Ritonavir, dosiert zur anti-retroviralen Behandlung, hemmt wahrscheinlich CYP2D6 und wird daher voraussichtlich die Konzentrationen von Amphetamin und seinen Derivaten erhöhen. Eine sorgfältige Überwachung der unerwünschten Wirkungen wird empfohlen, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Paxlovid verabreicht werden.
Analgetika	↑Buprenorphin (57%, 77%), ↑Norbuprenorphin (33%, 108%)	Die Erhöhung der Plasmaspiegel von Buprenorphin und seinem aktiven Metaboliten führte in einer Population von opioidtoleranten Patienten nicht zu klinisch bedeutsamen pharmakodynamischen Veränderungen. Eine Dosisanpassung von Buprenorphin ist daher möglicherweise nicht erforderlich, wenn die beiden Wirkstoffe zusammen verabreicht werden.
	↑Pethidin, ↑Piroxicam, ↑Propoxyphen*	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Norpethidin, Piroxicam und Propoxyphen können zu einer schweren Atemdepression oder hämatologischen Abweichungen führen und sind darum kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).
	↑Fentanyl	Ritonavir, das als pharmakokinetischer Verstärker verabreicht wird, hemmt CYP3A4 und dürfte daher die Plasmakonzentrationen von Fentanyl erhöhen. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen und unerwünschten Wirkungen (einschliesslich Atemdepression) wird empfohlen, wenn Fentanyl gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird.
	↓Methadon (36%, 38%)	Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ritonavir, das als pharmakokinetischer Verstärker verabreicht wird, kann aufgrund der Induktion der Glucuronidierung eine höhere Methadondosis erforderlich sein. Eine Dosisanpassung sollte in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten auf die Methadontherapie erwogen werden.
	↓Morphin	Der Morphinspiegel kann aufgrund der Induktion der Glucuronidierung durch gleichzeitig verabreichtes Ritonavir, das als pharmakokinetischer Verstärker verabreicht wird, verringert werden.
Antianginöse Arzneimittel	↑Ranolazin	Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ritonavir ist eine Erhöhung der Ranolazin-Konzentration zu erwarten. Die

Anwendungsempfehlung für medizinisches Fachpersonal

Arzneimittelklasse	Wirkstoff innerhalb der Arzneimittelklasse (AUC- bzw. C_{max} -Veränderung)	Kommentar
	<p>↑Ceritinib</p> <p>↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vincristin, ↑Vinblastin</p> <p>↑Encorafenib</p> <p>↑Fostamatinib</p> <p>↑Ibrutinib</p>	<p>gleichzeitige Anwendung von Paxlovid mit Apalutamid wird nicht empfohlen.</p> <p>Die Serumkonzentration von Ceritinib kann aufgrund der CYP3A- und P-gp-Hemmung durch Ritonavir erhöht sein. Bei der Verabreichung von Ceritinib mit Paxlovid sollte Vorsicht walten. Empfehlungen zur Dosierungsanpassung siehe Fachinformation von Ceritinib. Überwachung auf Nebenwirkungen von Ceritinib.</p> <p>Die Serumkonzentrationen können bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ritonavir erhöht sein, was zu einem erhöhten Auftreten von unerwünschten Ereignissen führen kann.</p> <p>Die Serumkonzentrationen von Encorafenib können bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ritonavir erhöht sein, was das Risiko von Toxizität, einschliesslich des Risikos schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wie QT-Intervall-Verlängerungen, erhöhen kann. Die gleichzeitige Verabreichung von Encorafenib und Ritonavir sollte vermieden werden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und Ritonavir verwendet werden muss, sollten die Patienten sorgfältig auf ihre Sicherheit überwacht werden.</p> <p>Die gleichzeitige Verabreichung von Fostamatinib mit Ritonavir kann die Exposition gegenüber dem Fostamatinib-Metaboliten R406 erhöhen, was zu dosisabhängigen unerwünschten Ereignissen wie Hepatotoxizität, Neutropenie, Bluthochdruck oder Diarrhö führen kann. Für Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Auftreten solcher Ereignisse ist die Produktinformation von Fostamatinib zu beachten.</p> <p>Die Serumkonzentrationen von Ibrutinib können aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ritonavir erhöht sein, was zu einem erhöhten Risiko für Toxizität einschliesslich des Risikos eines Tumorlyse-Syndroms führt. Die gleichzeitige Verabreichung von Ibrutinib und Ritonavir sollte vermieden werden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und Ritonavir verwendet werden muss, sollte die Ibrutinib-Dosis auf 140 mg reduziert und der Patient engmaschig auf Toxizität überwacht werden.</p>

Anwendungsempfehlung für medizinisches Fachpersonal

Arzneimittelklasse	Wirkstoff innerhalb der Arzneimittelklasse (AUC- bzw. C_{max} -Veränderung)	Kommentar
	<p>↓Divalproex, ↓Lamotrigin, ↓Phenytoin</p>	<p>und einem möglichen Verlust der virologischen Reaktion führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, Phenobarbital, bzw. Phenytoin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).</p> <p>Ritonavir, das als pharmakokinetischer Verstärker verabreicht wird, induziert die Oxidation durch CYP2C9 und die Glucuronidierung und dürfte daher die Plasmakonzentrationen von Antikonvulsiva verringern. Eine sorgfältige Überwachung der Serumspiegel oder der therapeutischen Wirkungen wird empfohlen, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Ritonavir verabreicht werden. Phenytoin kann die Serumspiegel von Ritonavir verringern.</p>
Antidepressiva	<p>↑Amitriptylin, ↑Fluoxetin, ↑Imipramin, ↑Nortriptylin, ↑Paroxetin, ↑Sertralin</p> <p>↑Desipramin (145%, 22%)</p>	<p>Ritonavir, das als antiretrovirales Mittel verabreicht wird, hemmt wahrscheinlich CYP2D6 und wird daher voraussichtlich die Konzentrationen von Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin erhöhen. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen und unerwünschten Wirkungen wird empfohlen, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit antiretroviralen Dosen von Ritonavir verabreicht werden (siehe «Interaktionen»).</p> <p>Die AUC und C_{max} des 2-Hydroxy-Metaboliten waren um 15% bzw. 67% verringert. Eine Dosisreduzierung von Desipramin wird bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ritonavir empfohlen.</p>
Arzneimittel gegen Gicht	↑Colchicin	<p>Es ist zu erwarten, dass die Konzentrationen von Colchicin bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ritonavir ansteigen. Bei Patienten, die mit Colchicin und Ritonavir behandelt wurden, wurden lebensbedrohliche und tödliche Arzneimittelwechselwirkungen berichtet (CYP3A4- und P-gp-Hemmung). Die gleichzeitige Anwendung von Colchicin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).</p>
Antihistaminika	<p>↑Astemizol* ↑Terfenadin*</p> <p>↑Fexofenadin</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin. Dadurch erhöhtes Risiko von schweren Herzrhythmusstörungen durch diese Wirkstoffe; die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).</p> <p>Ritonavir kann den P-gp-vermittelten Fexofenadin-Efflux verändern, wenn es als pharmakokinetischer Verstärker verabreicht</p>

Anwendungsempfehlung für medizinisches Fachpersonal

Arzneimittelklasse	Wirkstoff innerhalb der Arzneimittelklasse (AUC- bzw. C_{max} -Veränderung)	Kommentar
	↑Loratadin	<p>wird, was zu erhöhten Fexofenadin-Konzentrationen führt.</p> <p>Ritonavir, das als pharmakokinetischer Verstärker verabreicht wird, hemmt CYP3A und wird daher voraussichtlich die Plasmakonzentrationen von Loratadin erhöhen. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen und unerwünschten Wirkungen wird empfohlen, wenn Loratadin zusammen mit Ritonavir verabreicht wird.</p>
Antiinfektiva	<p>↑Rifabutin (4-fach, 2.5-fach) ↑25-O-desacetyl Rifabutin Metabolit (38-fach, 16-fach)</p> <p>↓Voriconazol (39%, 24%)</p> <p>↑Ketoconazol (3.4-fach, 55%)</p> <p>↑Itraconazol^a, ↑Erythromycin</p> <p>↓Atovaquon</p> <p>↑Bedaquilin</p>	<p>Aufgrund des starken Anstiegs der AUC von Rifabutin, kann bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker eine Reduzierung der Rifabutin-Dosis auf 150 mg dreimal pro Woche angezeigt sein.</p> <p>Die gleichzeitige Verabreichung von Voriconazol und Ritonavir, das als pharmakokinetischer Verstärker dosiert wird, sollte vermieden werden, es sei denn, eine Abwägung des Nutzens/Risikos für den Patienten rechtfertigt die Verwendung von Voriconazol.</p> <p>Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Ketoconazol. Aufgrund einer erhöhten Inzidenz von gastrointestinalen und hepatischen Nebenwirkungen sollte eine Dosisreduktion von Ketoconazol bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ritonavir in Betracht gezogen werden.</p> <p>Ritonavir, das als pharmakokinetischer Verstärker verabreicht wird, hemmt CYP3A4 und dürfte daher die Plasmakonzentrationen von Itraconazol und Erythromycin erhöhen. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen und unerwünschten Wirkungen wird empfohlen, wenn Erythromycin oder Itraconazol zusammen mit Ritonavir verabreicht wird.</p> <p>Ritonavir, das als pharmakokinetischer Verstärker verabreicht wird, induziert die Glucuronidierung und dürfte infolgedessen die Plasmakonzentrationen von Atovaquon verringern. Eine sorgfältige Überwachung der Serumspiegel oder der therapeutischen Wirkungen wird empfohlen, wenn Atovaquon zusammen mit Ritonavir verabreicht wird.</p> <p>Es gibt keine Interaktionsstudie mit Ritonavir allein. Aufgrund des Risikos von Bedaquilin-Nebenwirkungen sollte eine</p>

Anwendungsempfehlung für medizinisches Fachpersonal

Arzneimittelklasse	Wirkstoff innerhalb der Arzneimittelklasse (AUC- bzw. C_{max} -Veränderung)	Kommentar
	Delamanid	gleichzeitige Verabreichung vermieden werden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Verabreichung von Bedaquilin mit Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Häufigere Elektrokardiogramm-Kontrollen und die Überwachung der Transaminasen werden empfohlen (siehe Fachinformation Bedaquilin) Es gibt keine Interaktionsstudie mit Ritonavir. In einer Wechselwirkungsstudie mit gesunden Freiwilligen, die Delamanid 100 mg zweimal täglich und Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich über 14 Tage einnahmen, war die Exposition des Delamanid-Metaboliten DM-6705 um 30% erhöht. Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung im Zusammenhang mit DM-6705 wird eine engmaschige EKG-Überwachung während der gesamten Behandlungsdauer von Delamanid empfohlen, wenn die gleichzeitige Verabreichung von Delamanid mit Ritonavir als notwendig erachtet wird (siehe "Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen" und die Produktinformation von Delamanid).
	↑Clarithromycin (77%, 31%), ↓14-OH Clarithromycin Metabolit (100%, 99%)	Aufgrund des grossen therapeutischen Fensters von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich sein. Clarithromycin-Dosen von mehr als 1 g pro Tag sollten nicht zusammen mit Ritonavir verabreicht werden, das als pharmakokinetischer Verstärker eingesetzt wird. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine Dosisreduktion von Clarithromycin erwogen werden: bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 60 ml/min sollte die Dosis um 50%, bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min um 75% reduziert werden.
	Sulfamethoxazol/Trimethoprim	Eine Dosisanpassung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim während einer gleichzeitigen Therapie mit Ritonavir sollte nicht erforderlich sein.
	↑Fusidinsäure	Die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir führt wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen sowohl von Fusidinsäure als auch von Ritonavir und ist daher kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).
	Rifampicin	

Anwendungsempfehlung für medizinisches Fachpersonal

Arzneimittelklasse	Wirkstoff innerhalb der Arzneimittelklasse (AUC- bzw. C_{max} -Veränderung)	Kommentar
		Rifampicin ist ein starker CYP3A4-Induktor, was zu einer verminderten Exposition von PF-07321332/Ritonavir und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).
Anti-HIV Arzneimittel	<p>↑Efavirenz (21%)</p> <p>↑Maraviroc (161%, 28%)</p> <p>↓Raltegravir (16%, 1%)</p> <p>↓Zidovudin (25%, ND)</p>	<p>Eine höhere Häufigkeit von Nebenwirkungen (z.B. Schwindel, Übelkeit, Parästhesien) und Laboranomalien (erhöhte Leberenzyme) wurden bei der gleichzeitigen Verabreichung von Efavirenz mit Ritonavir beobachtet.</p> <p>Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Maraviroc als Folge der CYP3A-Hemmung. Maraviroc kann mit Ritonavir verabreicht werden, um die Maraviroc-Exposition zu erhöhen. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Maraviroc.</p> <p>Die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir und Raltegravir führt zu einer geringfügigen Verringerung der Raltegravir-Spiegel.</p> <p>Ritonavir kann die Glucuronidierung von Zidovudin induzieren, was zu leicht verringerten Zidovudinspiegeln führt. Eine Dosisanpassung sollte nicht erforderlich sein.</p>
Anti-HCV-Arzneimittel	↑Glecaprevir/Pibrentasvir	Die Serumkonzentrationen können aufgrund der Hemmung von P-gp, BCRP und OATP1B durch Ritonavir erhöht sein. Die gleichzeitige Verabreichung von Glecaprevir/Pibrentasvir und Paxlovid wird aufgrund eines erhöhten Risikos von ALT-Erhöhungen in Verbindung mit einer erhöhten Glecaprevir-Exposition nicht empfohlen.
Antipsychotika	<p>↑Clozapin, ↑Pimozid*</p> <p>↑Haloperidol, ↑Risperidon, ↑Thioridazin</p>	<p>Die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir führt wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Clozapin oder Pimozid und ist daher kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).</p> <p>Ritonavir hemmt wahrscheinlich CYP2D6 und wird daher voraussichtlich die Konzentrationen von Haloperidol, Risperidon und Thioridazin erhöhen. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen und unerwünschten Wirkungen wird empfohlen, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit antiretroviralen Dosen von Ritonavir verabreicht werden.</p>

Anwendungsempfehlung für medizinisches Fachpersonal

Arzneimittelklasse	Wirkstoff innerhalb der Arzneimittelklasse (AUC- bzw. C_{max} -Veränderung)	Kommentar
	<p>↑Lurasidon</p> <p>↑Quetiapin</p>	<p>Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ritonavir sind höhere Konzentrationen von Lurasidon zu erwarten. Die gleichzeitige Verabreichung mit Lurasidon ist kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).</p> <p>Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ritonavir ist eine Erhöhung der Quetiapin-Konzentration zu erwarten. Die gleichzeitige Verabreichung von Paxlovid und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bezogene Toxizität erhöhen kann (siehe «Kontraindikationen»).</p>
Langwirksame β 2-Sympathomimetika	↑Salmeterol	Ritonavir hemmt CYP3A4, so dass ein deutlicher Anstieg der Plasmakonzentration von Salmeterol zu erwarten ist. Daher wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.
Kalziumkanalblocker	<p>↑Amlodipin,</p> <p>↑Diltiazem,</p> <p>↑Nifedipin</p>	Ritonavir, das als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Mittel verabreicht wird, hemmt CYP3A4 und dürfte daher die Plasmakonzentrationen von Kalziumkanalantagonisten erhöhen. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen und unerwünschten Wirkungen wird empfohlen, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht werden.
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	<p>↑Bosentan</p> <p>↑Riociguat</p>	<p>Die gleichzeitige Verabreichung von Bosentan und Ritonavir kann die maximale Bosentan-Konzentration (C_{max}) und AUC im Steady-State erhöhen.</p> <p>Die Serumkonzentrationen können aufgrund der CYP3A- und P-gp-Hemmung durch Ritonavir erhöht sein. Die gleichzeitige Verabreichung von Riociguat mit Paxlovid wird nicht empfohlen (siehe Riociguat Fachinformation).</p>
Ergotaminderivate	<p>↑Dihydroergotamin*,</p> <p>↑Ergometrin*,</p> <p>↑Ergotamin,</p> <p>↑Methylethylergometrin</p>	Die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir führt wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Ergotamin-Derivaten und ist daher kontraindiziert (siehe Kontraindikationen»)
GI-Motorik beeinflussende Arzneimittel	↑Cisaprid*	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cisaprid. Dadurch erhöht sich das Risiko schwerwiegender Herzrhythmusstörungen durch dieses Arzneimittel. Die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe "Kontraindikationen").

Anwendungsempfehlung für medizinisches Fachpersonal

Arzneimittelklasse	Wirkstoff innerhalb der Arzneimittelklasse (AUC- bzw. C_{max} -Veränderung)	Kommentar
Pflanzliche Zubereitungen	Johanniskraut	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten: wegen des Risikos verminderter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Wirkungen von PF 07321332 und Ritonavir ist die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid kontraindiziert (siehe "Kontraindikationen").
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	↑Atorvastatin, ↑Fluvastatin, ↑Lovastatin*, ↑Pravastatin, ↑Rosuvastatin, ↑Simvastatin	Die Serumkonzentrationen können aufgrund der Hemmung von P-gp, BCRP und OATP1B durch Ritonavir erhöht sein. Die gleichzeitige Verabreichung von Glecaprevir/Pibrentasvir und Paxlovid wird aufgrund eines erhöhten Risikos von ALT-Erhöhungen in Verbindung mit einer erhöhten Glecaprevir-Exposition nicht empfohlen. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, die in hohem Masse vom CYP3A-Stoffwechsel abhängig sind, wie Lovastatin und Simvastatin, werden voraussichtlich deutlich erhöhte Plasmakonzentrationen aufweisen, wenn sie zusammen mit Ritonavir als antiretrovirales Mittel oder als pharmakokinetischer Verstärker verabreicht werden. Da erhöhte Konzentrationen von Lovastatin und Simvastatin die Patienten für Myopathien, einschliesslich Rhabdomyolyse, prädisponieren können, ist die Kombination dieser Arzneimittel mit Ritonavir kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»). Der Metabolismus von Atorvastatin ist weniger abhängig von CYP3A. Obwohl die Ausscheidung von Rosuvastatin nicht von CYP3A abhängig ist, wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir über eine erhöhte Rosuvastatin-Exposition berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht klar, könnte aber das Ergebnis einer Transporterhemmung sein. Wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Mittel eingesetzt wird, sollten die niedrigstmöglichen Dosen von Atorvastatin oder Rosuvastatin verabreicht werden. Der Metabolismus von Pravastatin und Fluvastatin ist nicht von CYP3A abhängig, und es sind keine Wechselwirkungen mit Ritonavir zu erwarten. Wenn eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer angezeigt ist, wird Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.

Anwendungsempfehlung für medizinisches Fachpersonal

Arzneimittelklasse	Wirkstoff innerhalb der Arzneimittelklasse (AUC- bzw. C_{max} -Veränderung)	Kommentar
Hormonelle Kontrazeptiva	↓Ethinylestradiol (40%, 32%)	Es sollte zur Empfängnisverhütung eine Barriere-Methode oder ein nicht hormonelles Kontrazeptivum in Betracht gezogen werden, wenn Ritonavir, in Dosierungen als antiretrovirales Mittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, gemeinsam mit Ethinylestradiol verabreicht wird, da es zu geringeren Konzentrationen an Ethinylestradiol kommt.
Immunsuppressiva	↑Cyclosporin ↑Tacrolimus ↑Everolimus	Ritonavir, das als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Mittel verabreicht wird, hemmt CYP3A4 und kann daher die Plasmakonzentrationen von Cyclosporin, Tacrolimus oder Everolimus erhöhen. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen und unerwünschten Wirkungen wird empfohlen, wenn diese Medikamente gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht werden.
Lipidmodifizierende Wirkstoffe	↑Lomitapid*	CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Exposition von Lomitapid, wobei starke Inhibitoren die Exposition um das 27-Fache erhöhen. Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ritonavir ist eine Erhöhung der Lomitapid-Konzentration zu erwarten. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid mit Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Produktinformation von Lomitapid) (siehe «Kontraindikationen»).

Anwendungsempfehlung für medizinisches Fachpersonal

Arzneimittelklasse	Wirkstoff innerhalb der Arzneimittelklasse (AUC- bzw. C _{max} -Veränderung)	Kommentar
Phosphodiesterase (PDE5) Inhibitoren	<p>↑Avanafil (13-fach, 2.4-fach)</p> <p>↑Sildenafil (11-fach, 4-fach)</p> <p>↑Tadalafil (124%, ↔)</p> <p>↑Vardenafil (49-fach, 13-fach)</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion mit Ritonavir, das als antiretrovirales Mittel oder als pharmakokinetischer Verstärker verabreicht wird, sollte mit Vorsicht erfolgen und in keinem Fall sollte die Sildenafil-Dosis 25 mg in 48 Stunden überschreiten. Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil mit Paxlovid ist bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie kontraindiziert. (siehe «Kontraindikationen»).</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion mit Ritonavir, das als antiretrovirales Mittel oder als pharmakokinetischer Verstärker dosiert wird, sollte mit Vorsicht in reduzierten Dosen von nicht mehr als 10 mg Tadalafil alle 72 Stunden mit verstärkter Überwachung auf unerwünschte Wirkungen erfolgen.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).</p>
Sedativa/Hypnotika	<p>↑Clorazepat*, ↑Diazepam, ↑Estazolam*, ↑Flurazepam,</p> <p>↑Oral und parenteral angewendetes Midazolam</p>	<p>Die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir führt wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam und ist daher kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).</p> <p>Midazolam wird in hohem Mass durch CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Verabreichung mit Paxlovid kann einen starken Anstieg der Midazolam-Konzentration verursachen. Es ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Midazolam bei oraler Verabreichung von Midazolam deutlich höher sind. Daher sollte Paxlovid nicht zusammen mit oral verabreichtem Midazolam verabreicht werden (siehe «Kontraindikationen»), während bei der gleichzeitigen Verabreichung von Paxlovid und parenteralem Midazolam Vorsicht geboten ist. Daten aus der gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren deuten auf einen möglichen 3-4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin. Wenn Paxlovid zusammen mit parenteralem Midazolam verabreicht wird, sollte dies auf einer Intensivstation oder einer ähnlichen</p>

Anwendungsempfehlung für medizinisches Fachpersonal

Arzneimittelklasse	Wirkstoff innerhalb der Arzneimittelklasse (AUC- bzw. C_{max} -Veränderung)	Kommentar
	<p>↑Triazolam (>20-fach, 87%)</p> <p>↓Pethidin (62%, 59%), ↑Norpethidin Metabolit (47%, 87%)</p> <p>↑Alprazolam (2.5-fach, ↔)</p> <p>↑Buspiron</p>	<p>Einrichtung geschehen, die eine engmaschige klinische Überwachung und ein angemessenes medizinisches Management im Falle einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung gewährleistet. Eine Dosisanpassung von Midazolam sollte in Betracht gezogen werden, vor allem wenn mehr als eine Einzeldosis Midazolam verabreicht wird.</p> <p>Die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir führt wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Triazolam und ist daher kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).</p> <p>Die Anwendung von Pethidin und Ritonavir ist aufgrund der erhöhten Konzentrationen des Metaboliten Norpethidin, der sowohl analgetische als auch ZNS-stimulierende Wirkung hat, kontraindiziert. Erhöhte Norpethidin-Konzentrationen können das Risiko von ZNS-Effekten (z.B. Krampfanfällen) erhöhen (siehe «Kontraindikationen»).</p> <p>Der Alprazolam-Metabolismus wird nach der Einführung von Ritonavir gehemmt. In den ersten Tagen der gleichzeitigen Verabreichung von Alprazolam mit Ritonavir, das als antiretrovirales Mittel oder als pharmakokinetischer Verstärker verabreicht wird, ist Vorsicht geboten, bevor die Induktion des Alprazolam-Stoffwechsels abläuft.</p> <p>Ritonavir, das als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Mittel verabreicht wird, hemmt CYP3A und dürfte daher die Plasmakonzentrationen von Buspiron erhöhen. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen und unerwünschten Wirkungen wird empfohlen, wenn Buspiron gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird.</p>
Schlafmittel	↑Zolpidem (28%, 22%)	Die gleichzeitige Verabreichung von Zolpidem und Ritonavir kann unter sorgfältiger Überwachung auf übermäßige sedierende Wirkungen erfolgen.
Raucherentwöhnung	↓Bupropion (22%, 21%)	Bupropion wird hauptsächlich durch CYP2B6 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Bupropion mit wiederholten Dosen von Ritonavir ist mit einer Verringerung der Bupropion-Spiegel zu rechnen. Es wird angenommen, dass diese Wirkungen auf eine Induktion des Bupropion-Metabolismus zurückzuführen sind. Da Ritonavir jedoch auch CYP2B6 in

Anwendungsempfehlung für medizinisches Fachpersonal

Arzneimittelklasse	Wirkstoff innerhalb der Arzneimittelklasse (AUC- bzw. C_{max} -Veränderung)	Kommentar
		<p>in vitro hemmt, sollte die empfohlene Bupropion-Dosis nicht überschritten werden. Im Gegensatz zur Langzeitverabreichung von Ritonavir gab es nach kurzfristiger Verabreichung niedriger Ritonavir-Dosen (200 mg zweimal täglich über 2 Tage) keine nennenswerten Wechselwirkungen mit Bupropion, was darauf hindeutet, dass die Verringerung der Bupropion-Konzentration möglicherweise erst einige Tage nach Beginn der Ritonavir-Koadministration einsetzt.</p>
Steroide	<p>Inhaliertes, injizierbares oder intranasal angewandtes Fluticasonpropionat, Budesonid, Triamcinolon</p> <p>↑Dexamethason</p> <p>↑Prednisolon (28%, 9%)</p>	<p>Systemische Kortikosteroidwirkungen, einschliesslich Cushing-Syndrom und Nebennierensuppression (die Plasmakortisolspiegel wurden um 86% gesenkt), wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir und inhalatives oder intranasales Fluticasonpropionat erhielten; ähnliche Wirkungen könnten auch bei anderen Kortikosteroiden auftreten, die durch CYP3A metabolisiert werden, z. B. Budesonid und Triamcinolon. Daher wird die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir als antiretrovirales Mittel oder als pharmakokinetischer Verstärker und diesen Glukokortikoiden nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen der Behandlung überwiegt das Risiko systemischer Kortikosteroidwirkungen. Eine Dosisreduzierung des Glukokortikoids sollte in Erwägung gezogen werden, wobei die lokalen und systemischen Wirkungen engmaschig überwacht werden sollten, oder ein Wechsel zu einem Glukokortikoid, das kein Substrat für CYP3A4 ist (z. B. Beclomethason). Ausserdem kann bei Absetzen von Glukokortikoiden eine schrittweise Dosisreduzierung über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.</p> <p>Ritonavir, das als pharmakokinetischer Verstärker oder als antiretrovirales Mittel verabreicht wird, hemmt CYP3A und dürfte daher die Plasmakonzentrationen von Dexamethason erhöhen. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen und unerwünschten Wirkungen wird empfohlen, wenn Dexamethason gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird.</p> <p>Bei gleichzeitiger Verabreichung von Prednisolon mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen und unerwünschten Wirkungen empfohlen. Die AUC des Metaboliten Prednisolon stieg nach 4 bzw. 14 Tagen Ritonavir um 37 bzw. 28% an.</p>

Arzneimittelklasse	Wirkstoff innerhalb der Arzneimittelklasse (AUC- bzw. C _{max} -Veränderung)	Kommentar
Schilddrüsenhormonersatztherapie	Levothyroxin	Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle gemeldet, die auf eine mögliche Wechselwirkung zwischen Ritonavir-haltigen Produkten und Levothyroxin hinweisen. Das schilddrüsenstimulierende Hormon (TSH) sollte bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, mindestens im ersten Monat nach Beginn und/oder Beendigung der Behandlung mit Ritonavir überwacht werden.

Abkürzungen: ATL=Alanin Aminotransferase

* in der Schweiz nicht zugelassen.

Einfluss anderer Substanzen auf die Pharmakokinetik von PF-07321332

Die gleichzeitige Verabreichung mehrerer oraler 200-mg-Dosen von Itraconazol erhöhte die AUC_{tau} und C_{max} von PF 07321332. Die Verhältnisse der bereinigten geometrischen Mittelwerte (90% KI) für PF-07321332 AUC_{tau} und C_{max} betragen 138.82% (129.25%, 149.11%) bzw. 118.57% (112.50%, 124.97%), wenn PF 07321332/Ritonavir zusammen mit mehreren Itraconazol-Dosen verabreicht wurde, im Vergleich zu PF 07321332/Ritonavir allein.

Die gleichzeitige Verabreichung mehrerer oraler Dosen von 300 mg Carbamazepin verringerte die AUC_{inf} und C_{max} von PF 07321332. Die Verhältnisse der bereinigten geometrischen Mittelwerte für die AUC_{inf} und C_{max} von PF-07321332 (90%-KI) betragen 44.50% (90%-KI: 33.77%, 58.65%) bzw. 56.82% (90%-KI: 47.04%, 68.62%) nach gleichzeitiger Verabreichung von PF-07321332/Ritonavir 300 mg/100 mg mit mehreren oralen Carbamazepin-Dosen im Vergleich zu PF-07321332/Ritonavir allein.

Schwangerschaft, Stillzeit

Gebärfähige Frauen

Es liegen keine Daten aus Studien zur Anwendung von Paxlovid bei Schwangeren vor, die Aufschluss über das Risiko arzneimittelassoziierter unerwünschter Wirkungen auf die Entwicklung des Fötus/Embryos geben würden. Gebärfähige Frauen sollten eine Schwangerschaft während und – aus Gründen der Vorsicht - bis 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Paxlovid vermeiden.

Die Anwendung von Ritonavir kann die Wirksamkeit kombinierter hormoneller Kontrazeptiva verringern. Patientinnen, die kombinierte hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, sollte geraten werden, während der Behandlung mit Paxlovid und bis einen Menstruationszyklus danach, eine alternative wirksame Methode zur Empfängnisverhütung oder eine zusätzliche Barriere-Methode anzuwenden (siehe «Interaktionen»).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Paxlovid bei Schwangeren vor.

In Studien zur embryofötalen Entwicklungstoxizität an Ratten- und Kaninchen zeigten sich bei keiner der getesteten Dosen Auswirkungen von PF-07321332 auf die fötale Morphologie oder die embryofötale Lebensfähigkeit, obwohl bei Kaninchen ein geringeres fötales Körpergewicht beobachtet wurde (siehe «Präklinische Daten»).

Daten einer grossen Anzahl von Frauen, die während der Schwangerschaft gegenüber Ritonavir exponiert waren, deuten nicht auf einen Anstieg der Fehlbildungsrate im Vergleich zu den Raten hin, die anhand von Meldesystemen für Fehlbildungen in der Bevölkerung beobachtet werden.

Tierexperimentelle Daten zu Ritonavir zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe «Präklinische Daten»).

Eine Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn, die klinischen Umstände erfordern eine Behandlung mit Paxlovid.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Paxlovid bei Stillenden vor.

Es ist nicht bekannt, ob PF-07321332 beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergeht. Auch über die Auswirkungen von PF-07321332 auf das gestillte Kind oder die Milchproduktion ist nichts bekannt. Limitierte veröffentlichte Daten berichten, dass Ritonavir in der Muttermilch vorhanden ist. Es gibt keine Informationen zu den Auswirkungen von Ritonavir auf das gestillte Neugeborene/den Säugling oder die Auswirkungen des Arzneimittels auf die Milchproduktion. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während und - aus Gründen der Vorsicht - bis 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Paxlovid eingestellt werden.

Fertilität

Es liegen keine Humandaten zur Auswirkung von Paxlovid (PF-07321332 und Ritonavir) oder Ritonavir allein auf die Fertilität vor.

Weder PF-07321332 noch Ritonavir, separat untersucht, zeigten bei Ratten Auswirkungen auf die Fertilität (siehe «Präklinische Daten»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Ein Einfluss von Paxlovid auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wird nicht erwartet.

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die während der Behandlung mit Paxlovid (PF-07321332/Ritonavir 300 mg/100 mg) alle 12 Stunden über 5 Tage und während 34 Tagen nach der letzten Dosis gemeldet wurden, waren Dysgeusie (5.6%), Durchfall (3.1%), Kopfschmerzen (1.4%) und Erbrechen (1.1%).

Liste der unerwünschten Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit gemäss folgender Konvention geordnet:

«sehr häufig» ($\geq 1/10$); «häufig» ($\geq 1/100$, $< 1/10$); «gelegentlich» ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); «selten» ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$); «sehr selten» ($< 1/10'000$); «nicht bekannt» (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Tabelle 2: Nebenwirkungen von Paxlovid

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Dysgeusie, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe, Erbrechen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung von Paxlovid sollte allgemeine unterstützende Massnahmen umfassen, einschliesslich der Überwachung der Vitalzeichen und der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Paxlovid.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

J05 (noch nicht erteilt)

Wirkungsmechanismus

PF-07321332 ist ein peptidomimetischer Inhibitor der SARS-CoV-2-Hauptprotease (Mpro), die auch als 3C-ähnliche Protease (3CLpro) oder nsp5-Protease bezeichnet wird. Durch die Hemmung der SARS-CoV-2 Mpro wird diese unfähig, Polyproteinvorläufer zu verarbeiten, wodurch die Virusreplikation verhindert wird.

Ritonavir inhibiert den CYP3A-vermittelten Metabolismus von PF-07321332 und sorgt so für höhere Plasmakonzentrationen von PF-07321332.

Antivirale Aktivität

PF-07321332 zeigte antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2-Infektionen von dNHBE-Zellen, einer primären menschlichen Lungen-Alveolarepithel-Zelllinie (EC₅₀-Wert von 61.8 nM und EC₉₀-Wert von 181 nM) nach dreitägiger Exposition gegenüber dem Arzneimittel. PF-07321332 zeigte in Zellkulturen antivirale Aktivität (mit EC₅₀-Werten im niedrigen nanomolaren Bereich ≤3-fach im Vergleich zu USA-WA1/2020) gegen SARS-CoV-2-Isolate, die zu den Varianten Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) und Omicron (B.1.1.529) gehören. Die Beta-Variante (B.1.351) war die als am wenigsten empfindlich getestete Variante, mit einer etwa 3.3-fach reduzierten Empfindlichkeit im Vergleich zum USA-WA1/2020-Isolat.

Resistenz

Derzeit liegen keine Informationen über antivirale Resistenzen gegen PF-07321332 bei SARS-CoV-2 vor. Studien zur Bewertung der Selektion von Resistenzen gegen PF-07321332 bei SARS-CoV-2 in Zellkulturen und klinischen Studien sind noch nicht abgeschlossen. Es liegt nur eine *In-vitro*-Resistenzselektionsstudie mit der Mpro - des murinen Hepatitisvirus (MHV) vor. Sie zeigte eine 4.4- bis 5-fache Abnahme der PF 07321332-Empfindlichkeit gegenüber mutierten Viren mit 5 Mutationen (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) in der MHV-Mpro nach 10 Passagen in Zellkultur. Inwieweit dies für SARS-CoV-2 relevant ist, ist nicht bekannt.

Pharmakodynamik

Keine Angaben verfügbar.

Klinische Wirksamkeit

Angaben zur Wirksamkeit von Paxlovid basieren auf der Zwischenanalyse sowie der unterstützenden vorläufigen Schlussanalyse der Studie EPIC-HR, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2/3-Studie an nicht hospitalisierten symptomatischen erwachsenen Teilnehmern mit laborbestätigter Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion.

Geeignete Teilnehmer waren 18 Jahre alt und älter und wiesen mindestens einen der folgenden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf auf: Diabetes, Übergewicht (BMI >25), chronische Lungenerkrankung (einschliesslich Asthma), chronische Nierenerkrankung, gegenwärtig Raucher, immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie, Herz-Kreislauf-Erkrankung, Hypertonie, Sichelzellenanämie, Entwicklungsneurologische Erkrankungen, aktive Krebserkrankung, medizinisch bedingte technologische Abhängigkeit, Alter ab 60 Jahre unabhängig von Begleiterkrankungen.

In die Studie aufgenommen wurden Teilnehmer mit Beginn der COVID-19-Symptomatik vor höchstens 5 Tagen. Von der Studie ausgeschlossen waren Personen mit einer bekannten früheren COVID-19-Infektion oder -Impfung.

Die Teilnehmer wurden randomisiert (1:1) und erhielten 5 Tage lang alle 12 Stunden oral Paxlovid (PF-07321332 300 mg/Ritonavir 100 mg) oder Placebo. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Teilnehmer mit COVID-19-bedingter Hospitalisierung oder Todesfall jeglicher Ursache bis Tag 28. Die Analyse wurde im modifizierten Intent-to-Treat (mITT)-Analyseset [alle behandelten Probanden mit Symptombeginn ≤ 3 Tage, die zu Beginn der Studie keine therapeutische Behandlung mit monoklonalen COVID-19-Antikörpern (mAb) erhielten und bei denen dies auch nicht zu erwarten war], im mITT1-Analyseset (alle behandelten Probanden mit Symptombeginn ≤ 5 Tage, die zu Beginn der Studie keine therapeutische Behandlung mit mAb COVID-19 erhielten und bei denen dies auch nicht zu erwarten war) und im mITT2-Analyseset (alle behandelten Probanden mit Symptombeginn ≤ 5 Tage) durchgeführt.

Insgesamt wurden 2246 Teilnehmer randomisiert, um entweder Paxlovid oder Placebo zu erhalten. Bei Studienbeginn betrug das Durchschnittsalter 46 Jahre, mit 13% der Teilnehmer im Alter von 65 Jahren und älter (3% waren 75 Jahre und älter); 51% waren männlich; 72% waren Weisse, 5% waren Schwarze und 14% waren Asiaten; 45% waren Hispanoamerikaner oder Latinos; 66% der Teilnehmer hatten einen Symptombeginn von ≤ 3 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung; 81% hatten einen BMI >25 kg/m² (37% einen BMI >30 kg/m²); 12% hatten Diabetes mellitus; weniger als 1% der Studienpopulation hatte eine Immunschwäche, 47% der Teilnehmer waren bei Studienbeginn serologisch negativ, 51% serologisch positiv. Die mittlere (SD) Ausgangsviruslast betrug 4.63 log₁₀ Kopien/ml (2.87); 26% der Teilnehmer hatten eine Ausgangsviruslast von $>10^7$ (Kopien/ml); 6.2% der Teilnehmer erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung entweder eine therapeutische mAb-

Anwendungsempfehlung für medizinisches Fachpersonal

Behandlung mit COVID-19 oder sollten eine solche erhalten und wurden von den mITT- und mITT1-Analysen ausgeschlossen. Die primäre SARS-CoV-2-Variante in beiden Behandlungsarmen war Delta (98%), meist Klade 21J (basierend auf der Zwischenanalyse).

Die demografischen und krankheitsbezogenen Ausgangsdaten zwischen der Paxlovid- und der Placebogruppe waren ausgeglichen.

Die Bestimmung der primären Wirksamkeit basierte auf einer geplanten Zwischenanalyse von 774 Probanden in der mITT-Population. Die geschätzte Risikoreduktion betrug -6,3% mit einem unbereinigten 95%-KI von (-9,0%, -3,6%) und einem 95%-KI von (-10,61%, -2,02%) bei Bereinigung um die Multiplizität. Der zweiseitige p-Wert war <0,0001 mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,002. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse des primären Endpunkts in der mITT1-Analysenpopulation für den vollständigen Datensatz bei Abschluss der Studie.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse bei nicht hospitalisierten Erwachsenen mit COVID-19, die innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome behandelt wurden und die zu Beginn der Studie keine Behandlung mit COVID-19 monoklonalen Antikörper erhalten hatten (mITT1-Analyseset)

	Paxlovid (N=1039)	Placebo (N=1046)
COVID-19-bedingter Krankenhausaufenthalt oder Tod aus beliebiger Ursache bis Tag 28		
n (%)	8 (0,8%)	66 (6,3%)
Reduktion im Vergleich zu Placebo ^a [95% KI], %	-5,62 (-7,21, -4,03)	
Gesamtmortalität bis Tag 28, %	0	12 (1,1%)

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall; N= Anzahl Patienten

^a Der geschätzte kumulative Anteil der Teilnehmer, die bis Tag 28 in ein Krankenhaus eingewiesen wurden oder verstarben, wurde für jede Behandlungsgruppe anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet, wobei Probanden, die bis Tag 28 nicht in ein Krankenhaus eingewiesen wurden oder verstarben, zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert wurden.

Die geschätzte Risikoreduzierung betrug -5,8% mit einem 95%-KI von (-7,8%, -3,8%) bei Teilnehmern, die innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden, und -5,2% mit einem 95%-KI von (-7,9%, -2,5%) in der mITT1-Untergruppe der Teilnehmer, die >3 Tage nach Symptombeginn behandelt wurden.

In den Populationen für die finalen mITT- und mITT2-Analysen wurden übereinstimmende Ergebnisse beobachtet. Insgesamt wurden 1379 Probanden in die mITT-Analysenpopulation aufgenommen. Die Ereignisraten betragen 5/697 (0,72%) in der Paxlovid-Gruppe und 44/682 (6,45%) in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4: COVID-19 Progression (Hospitalisierung oder Tod) bis Tag 28 bei symptomatischen Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf; mITT1-Analyseset

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Anzahl Patienten	1039	1046
Negative Serologie	n=487	n=505

Anwendungsempfehlung für medizinisches Fachpersonal

Patienten mit Hospitalisierung oder Tod ^a (%)	7 (1.4%)	58 (11.5%)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95% KI], %	1.47 (0.70, 3.05)	11.71 (9.18, 14.89)
Verringerung im Vergleich zu Placebo [95% KI], %	-10.25 (-13.28, -7.21)	
p-Wert	p<0.0001	
Positive Serologie	n=540	n=528
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod ^a (%)	1 (0.2%)	8 (1.5%)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95% KI], %	0.19 (0.03, 1.31)	1.52 (0.76, 3.02)
Verringerung im Vergleich zu Placebo [95% KI], %	-1.34 (-2.45, -0.23)	
p-Wert	p=0.0180	

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall; mITT=modified intent-to-treat. Alle Teilnehmer, die nach dem Zufallsprinzip der Studienintervention zugewiesen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienintervention eingenommen haben, die zu Studienbeginn keine therapeutische Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper COVID-19 erhalten haben und bei denen auch nicht zu erwarten war, dass sie eine solche erhalten würden, und die ≤ 5 Tage nach Auftreten der COVID-19-Symptome behandelt wurden.

Seropositivität wurde definiert, wenn die Ergebnisse eines serologischen Immunoassays, der spezifisch für Wirtsantikörper gegen entweder S- oder N-Virusproteine ist, positiv waren.

Die Differenz der Proportionen in den beiden Behandlungsgruppen und ihr 95%-Konfidenzintervall auf der Grundlage einer normalen Annäherung der Daten werden dargestellt.

^a COVID-19 bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache.

Die Wirksamkeitsergebnisse von mITT1 waren in allen Untergruppen der Teilnehmer konsistent, einschließlich Alter (≥ 65 Jahre), BMI (BMI >25 und BMI >30) und Diabetes.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von PF-07321332/Ritonavir wurde bei gesunden Teilnehmern untersucht.

Ritonavir wird zur Verstärkung der Pharmakokinetik zusammen mit PF-07321332 verabreicht und führt zu höheren systemischen Konzentrationen von PF-07321332.

Bei wiederholter Anwendung von PF-07321332/Ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg und 500 mg/100 mg zweimal täglich ist der Anstieg der systemischen Exposition im Steady-State offenbar geringer als dosisproportional. Bei einer Mehrfachdosierung über einen Zeitraum von 10 Tagen wurde der Steady-State an Tag 2 erreicht, mit einer etwa 2-fachen Akkumulation. Die systemische Exposition an Tag 5 war bei allen Dosierungen ähnlich wie an Tag 10.

Absorption

Nach peroraler Anwendung einer Einzeldosis PF-07321332/Ritonavir 300 mg/100 mg lag das geometrische Mittel der C_{max} von PF-07321332 im Steady-State bei 2.21 $\mu\text{g/ml}$ und AUC_{inf} im Steady-State bei 23.01 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Die mediane Zeit bis zur C_{max} (T_{max}) betrug 3.00 h. Das arithmetische Mittel der terminalen Eliminationshalbwertszeit betrug 6.1 h.

Nach peroraler Anwendung einer Einzeldosis PF-07321332/Ritonavir 300 mg/100 mg betragen das geometrische Mittel der C_{max} von Ritonavir 0.36 $\mu\text{g/ml}$ und der AUC_{inf} 3.60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Die mediane Zeit bis zur C_{max} (T_{max}) betrug 3.98 h. Das arithmetische Mittel der terminalen Eliminationshalbwertszeit betrug 6.1 h.

Auswirkungen einer Mahlzeit auf die orale Resorption

Bei Anwendung einer Suspensionsformulierung von PF-07321332 in Kombination mit Ritonavir-Tabletten zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erhöhte sich die PF-07321332-Exposition mässig stark im Vergleich zu einer Anwendung im nüchternen Zustand (Anstieg der mittleren C_{max} um etwa 15% und der mittleren AUC_{last} um etwa 1.6%).

Distribution

Die Proteinbindung von PF-07321332 in menschlichem Plasma beträgt etwa 69%.

Die Proteinbindung von Ritonavir in menschlichem Plasma beträgt etwa 98–99%.

Metabolismus

In-vitro-Studien zur Untersuchung von PF-07321332 ohne gleichzeitige Gabe von Ritonavir lassen darauf schliessen, dass PF-07321332 hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert wird. In klinisch relevanter Konzentration führt PF-07321332 *in vitro* zu keiner reversiblen Hemmung von CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 oder CYP1A2. PF-07321332 ist kein Induktor oder Substrat anderer CYP-Enzyme ausser CYP3A, das von PF-07321332/Ritonavir inhibiert wird. Die Anwendung von PF-07321332 zusammen mit Ritonavir hemmt den PF-07321332-Metabolismus. Im Plasma wurde als einzige mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende Substanz unverändertes PF-07321332 nachgewiesen. Geringere oxidative Metaboliten fanden sich in den Fäzes und im Urin.

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen wiesen Cytochrom P450 3A (CYP3A) als wichtigste Isoform für den Ritonavir-Metabolismus nach, wobei CYP2D6 auch zur Bildung des oxidativen Metaboliten M-2 beiträgt.

Niedrige Ritonavir-Dosen zeigten profunde Wirkungen auf die Pharmakokinetik anderer Proteaseinhibitoren (und anderer Arzneimittel, die durch CYP3A4 metabolisiert werden). Andere Proteaseinhibitoren können die Pharmakokinetik von Ritonavir beeinflussen.

Elimination

Primärer Ausscheidungsweg von PF-07321332 bei Verabreichung mit Ritonavir war die Ausscheidung des intakten Arzneimittels über die Nieren. Etwa 49.6% der verabreichten PF-07321332-Dosis von 300 mg wurden im Urin und etwa 35.3% in den Fäzes wiedergefunden. PF-07321332 war die vorherrschende mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehende Substanz, mit geringen Mengen an Metaboliten, die durch Hydrolysereaktionen in den Ausscheidungen entstanden. Die einzige quantifizierbare mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehende Substanz im Plasma war unverändertes PF-07321332.

Untersuchungen am Menschen mit radioaktiv markiertem Ritonavir zeigten, dass die Ausscheidung von Ritonavir in erster Linie über das hepatobiliäre System erfolgt. Ca. 86% der radioaktiv markierten Substanz wurden im Stuhl wiedergefunden. Vermutlich handelt es sich bei einem Teil davon um nicht resorbiertes Ritonavir.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von PF-07321332/Ritonavir in Bezug auf Alter und Geschlecht wurde nicht untersucht.

Leberfunktionsstörungen

Verglichen mit Gesunden ohne Leberfunktionsstörungen unterschied sich die PK von PF-07321332 bei Probanden mit mässiger Leberfunktionsstörung nicht signifikant. Das mittlere, bereinigte, geometrische Verhältnis (90% CI) von AUC_{inf} und C_{max} von PF-07321332 beim Vergleich von mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Test) und normaler Leberfunktion (Referenz) betrug 98.78 % (70.65%, 138.12%) bzw. 101.96% (74.20%, 140.11%).

PF-07321332/Ritonavir wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörungen

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ohne Nierenfunktionsstörung waren die C_{max} und die AUC von PF-07321332 bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung um 30% bzw. 24%, bei Patienten mit mässiger Nierenfunktionsstörung um 38% bzw. 87% und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um 48% bzw. 204% höher.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von PF-07321332/Ritonavir wurde bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

Genetische Polymorphismen

Die systemische Exposition bei japanischen Teilnehmern war numerisch geringer, unterschied sich aber nicht in klinisch bedeutsamer Weise von der bei westlichen Teilnehmern.

Interaktionsstudien mit PF-07321332/Ritonavir

Bei einer Untersuchung von PF-07321332 allein in menschlichen Lebermikrosomen leistete CYP3A4 den grössten Beitrag zum oxidativen Metabolismus von PF-07321332. Ritonavir ist ein CYP3A-Inhibitor und führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von PF-07321332 und anderen primär über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln. Trotz der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik könnten starke Inhibitoren und Induktoren die Pharmakokinetik von PF-07321332 verändern.

In klinisch relevanten Konzentrationen führt PF-07321332 *in vitro* nicht zu einer reversiblen Hemmung von CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 oder CYP1A2. *In-vitro*-Studien zeigen, dass PF-

07321332 CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, und CYP2C9 induzieren kann. Ob dies klinisch von Bedeutung ist, ist nicht bekannt. Auf der Basis von *In-vitro*-Daten hat PF-07321332 nur ein niedriges Potenzial zur Inhibierung von BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 und OCT2. In klinisch relevanten Konzentrationen hat PF-07321332 das Potential MDR1, MATE1, OCT1 und OATP1B1 zu inhibieren.

Präklinische Daten

Präklinische Studien mit PF-07321332 in Kombination mit Ritonavir wurden nicht durchgeführt.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten kein von PF-07321332 ausgehendes Risiko.

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von Ritonavir erwiesen sich Leber, Netzhaut, Schilddrüse und Nieren als die wichtigsten Zielorgane. Die Leberveränderungen betrafen die Leberzellen, das Gallensystem und die Phagozyten und gingen mit einem Anstieg der Leberenzyme einher. Eine Hyperplasie des Netzhautpigmentepithels und eine Netzhautdegeneration wurden in allen Untersuchungen an Nagern, die mit Ritonavir durchgeführt wurden, festgestellt, nicht aber bei Hunden. Untersuchungen der Ultrastruktur lassen darauf schliessen, dass diese Netzhautveränderungen Folgeerscheinungen einer Phospholipidose sind. Klinische Studien lieferten jedoch keine Hinweise auf durch die Prüfsubstanz induzierte Augenveränderungen beim Menschen. Sämtliche Veränderungen an der Schilddrüse waren nach Absetzen von Ritonavir reversibel. Klinische Untersuchungen am Menschen ergaben keine klinisch relevanten Veränderungen der Schilddrüsenfunktionstests.

Bei Ratten wurden Nierenveränderungen wie z.B. eine Degeneration der Nierenkanälchen, chronische Entzündung und Proteinurie festgestellt, die jedoch vermutlich auf speziesspezifische, spontane Erkrankungen zurückzuführen sind. Darüber hinaus wurden in klinischen Studien keine klinisch relevanten Nierenveränderungen festgestellt.

Genotoxizität

Studien zur Genotoxizität ergaben kein Risiko aufgrund von PF-07321332.

Genotoxizitätsstudien ergaben kein von Ritonavir ausgehendes Risiko.

Kanzerogenität

Studien zum kanzerogenen Potenzial von PF-07321332 wurden nicht durchgeführt.

Langzeitkanzerogenitätsstudien mit Ritonavir an Mäusen und Ratten lassen ein für diese Arten spezifisches Tumorpotenzial erkennen, welches für den Menschen aber als nicht relevant angesehen werden kann.

Reproduktionstoxizität

PF-07321332

In Studien zur Fruchtbarkeit und embryofötalen Entwicklung bei Ratten wurden keine nachteiligen Auswirkungen beobachtet. Eine Studie an trächtigen Kaninchen zeigte eine nachteilige Abnahme des fötalen Körpergewichts, ohne dass eine signifikante maternale Toxizität vorlag. Die systemische Exposition (AUC_{24}) bei Kaninchen bei der maximalen Dosis ohne nachteilige Auswirkungen auf das Körpergewicht des Fötus war schätzungsweise etwa dreimal so hoch wie die Exposition beim Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Dosis von Paxlovid.

Ritonavir

Bei Ratten hatte Ritonavir keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Bei Ratten wurde vorwiegend bei maternaltoxischer Dosierung eine Entwicklungstoxizität beobachtet (Embryoletalität, reduziertes fötales Körpergewicht und Verzögerungen der Ossifikation sowie Visceralveränderungen, inklusive einer verzögerten Hodensenkung). Bei Kaninchen wurde bei maternaltoxischer Dosierung ebenfalls eine Entwicklungstoxizität (Embryoletalität, verminderte Wurfgrößen und reduziertes foetales Körpergewicht) nachgewiesen.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

Keine Angaben.

Packungen

Paxlovid: Packungen zu 30 Filmtabletten, entsprechend 5 Tagesdosen. [A]
Jede Blisterkarte enthält 4 PF-07321332- und 2 Ritonavir-Filmtabletten.

ZulassungsinhaberIn

Pfizer AG, Zürich.

Stand der Information

Aktualisiert von Pfizer AG am 15.02.2022.