

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paxlovid 150 mg + 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede pinkfarbene Filmtablette enthält 150 mg PF-07321332*.

Jede weiße Filmtablette enthält 100 mg Ritonavir.

*PF-07321332 entspricht dem Stoff mit der chemischen Bezeichnung:

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethyl)-3-((2S)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2trifluoracetamido)butanoyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxamid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede pinkfarbene 150 mg Filmtablette mit PF-07321332 enthält 176 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

PF-07321332

Filmtablette (Tablette).

Pinkfarbene, ovale Tabletten, ca. 17,6 mm lang und ca. 8,6 mm breit, mit der Prägung „PFE“ auf einer und „3CL“ auf der anderen Seite.

Ritonavir

Filmtablette (Tablette).

Weiß bis cremefarbene, kapselförmige Tabletten, ca. 17,1 mm lang und ca. 9,1 mm breit, mit der Prägung „H“ auf einer und „R9“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Paxlovid wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg PF-07321332 (zwei 150 mg Tabletten) und 100 mg Ritonavir (eine 100 mg Tablette) zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen. Paxlovid sollte so schnell wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn angewendet werden. Es wird empfohlen, die 5-tägige Behandlung abzuschließen, auch wenn der Patient nach Beginn der Behandlung mit Paxlovid aufgrund einer schweren oder kritischen COVID-19-Erkrankung hospitalisiert werden muss.

Wenn der Patient eine Dosis Paxlovid ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 8 Stunden zurückliegt, sollte die Einnahme so bald wie möglich nachgeholt und anschließend das übliche Einnahmeschema wieder aufgenommen werden. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt mehr als 8 Stunden zurückliegt, sollte die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen und stattdessen die nächste Dosis zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um die ausgelassene Dosis zu ersetzen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 60 bis < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis < 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 geprüft). Paxlovid sollte nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min, einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [*End Stage Renal Disease*, ESRD] unter Hämodialyse) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Besondere Aufmerksamkeit für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung

Der Tagesblister enthält zwei getrennte Abschnitte, die jeweils zwei Tabletten mit PF-07321332 und eine Tablette mit Ritonavir enthalten, die der täglichen Standarddosis entsprechen. Deshalb sollten Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung darauf hingewiesen werden, dass nur eine PF07321332-Tablette mit einer Ritonavir-Tablette alle 12 Stunden eingenommen werden sollte.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Paxlovid erforderlich. Paxlovid sollte nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Begleittherapie mit einem Ritonavir- oder Cobicistat-haltigen Regime

Es ist keine Dosisanpassung von Paxlovid erforderlich. Patienten, bei denen eine Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder dem Hepatitis-C-Virus (HCV) diagnostiziert wurde und die ein Ritonavir- oder Cobicistat-haltiges Regime erhalten, sollten ihre Behandlung wie angezeigt fortsetzen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Paxlovid bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

PF-07321332 muss gleichzeitig mit Ritonavir eingenommen werden. Wird PF-07321332 nicht korrekt zusammen mit Ritonavir eingenommen, kommt es zu Plasmakonzentrationen von PF-07321332, 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 derzeit keine Daten verfügbar sind.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Arzneimittel mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen eine erhöhte Plasmakonzentration mit schwerwiegenden und/ oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergeht.

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 Behandlung mit Paxlovid darf nicht unmittelbar nach dem Absetzen eines der folgenden Arzneimittel begonnen werden, da die Wirkung des kürzlich abgesetzten CYP3A-Induktors verzögert nachlässt (siehe Abschnitt 4.5).

Die unten aufgeführten Arzneimittel stellen eine Orientierungshilfe dar. Es handelt sich nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die mit Paxlovid kontraindiziert sind.

- α_1 -Adrenorezeptor-Antagonist: Alfuzosin
- Analgetika: Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen
- Antianginöse Arzneimittel: Ranolazin
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen: Neratinib, Venetoclax
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin
- Antibiotika: Fusidinsäure, Rifampicin
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Arzneimittel gegen Gicht: Colchicin
- Antihistaminika: Astemizol, Terfenadin
- Antipsychotika/ Neuroleptika: Lurasidon, Pimozid, Clozapin, Quetiapin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin
- GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel: Cisaprid
- Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- Lipidsenker:
 - o HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren: Lovastatin, Simvastatin
 - o Inhibitoren des Mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTTP): Lomitapid
- PDE-5-Inhibitoren: Avanafil, Sildenafil, Vardenafil

- Sedativa/ Hypnotika: Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetes Midazolam und Triazolam

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die Einleitung einer Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor Paxlovid bei Patienten, die über CYP3A metabolisierte Arzneimittel erhalten, oder der Beginn einer Anwendung von über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln bei Patienten, die bereits Paxlovid einnehmen, kann die Plasmakonzentrationen von über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln erhöhen.

Die Einleitung einer Behandlung mit CYP3A inhibierenden oder induzierenden Arzneimitteln kann die Plasmakonzentration von Paxlovid erhöhen bzw. verringern.

Mögliche Folgen solcher Wechselwirkungen sind:

- klinisch signifikante Nebenwirkungen, die potenziell zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder tödlichen Ereignissen durch die höhere Exposition gleichzeitig angewendeter Arzneimittel führen können,
- klinisch signifikante Nebenwirkungen aufgrund einer höheren Paxlovid-Exposition,
- Verlust der therapeutischen Wirkung von Paxlovid und mögliche Entwicklung einer viralen Resistenz.

In Tabelle 1 sind Arzneimittel aufgeführt, die für die gleichzeitige Anwendung mit PF-07321332/ Ritonavir kontraindiziert sind sowie potenziell signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5). Vor und während der Paxlovid-Behandlung sollten mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige

Anwendung anderer Arzneimittel sollte während der Paxlovid-Behandlung regelmäßig geprüft und Patienten sollten auf mögliche Nebenwirkungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln überwacht werden.

Schwere Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Patienten mit ESRD) liegen keine klinischen Daten vor. Basierend auf pharmakokinetischen Daten (siehe Abschnitt 5.2) könnte die Anwendung von Paxlovid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung zu einer Überexposition mit potenzieller Toxizität führen. Zum jetzigen Zeitpunkt kann keine Empfehlung in Bezug auf eine Dosisanpassung gegeben werden, da eine entsprechende Untersuchung noch aussteht. Daher sollte Paxlovid nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 mL/min, einschließlich Patienten mit ESRD unter Hämodialyse) angewendet werden.

Schwere Leberfunktionsstörung

Es liegen keine pharmakokinetischen und klinischen Daten zur Anwendung von Paxlovid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor. Daher sollte Paxlovid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Ritonavir behandelt wurden, sind eine Erhöhung hepatischer Transaminasen sowie eine klinisch manifeste Hepatitis und Ikterus aufgetreten. Paxlovid sollte deshalb bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen, Leberenzymveränderungen oder Hepatitis mit Vorsicht angewendet werden.

Risiko der Entwicklung einer HIV-1-Resistenz

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

Sonstige Bestandteile

PF-07321332-Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Paxlovid (PF-07321332/ Ritonavir) ist ein CYP3A-Inhibitor und kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen primär über CYP3A metabolisierter Arzneimittel führen. Arzneimittel, die extensiv über CYP3A metabolisiert werden und einen hohen First-Pass-Metabolismus aufweisen, sind bei gleichzeitiger Anwendung mit PF-07321332/ Ritonavir offenbar am häufigsten von stark erhöhten

Expositionen betroffen. 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 inhibieren: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir weist ebenfalls eine hohe Affinität zum P-Glykoprotein (P-gp) auf 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, erhöhen. Dies kann zu einer verringerten systemischen Verfügbarkeit dieser Arzneimittel führen, was deren therapeutische Wirkung erniedrigen oder verkürzen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen CYP3A4-Substraten, die zu potenziell signifikanten Wechselwirkungen führen können (siehe Tabelle 1), 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 Arzneimittelwechselwirkungen mit Ritonavir, das bei einer chronischen HIV-Infektion verwendet wird (600 mg zweimal täglich bei ursprünglicher Anwendung als antiretrovirales Mittel und 100 mg zweimal täglich wie derzeit angewendet als pharmakokinetischer Verstärker mit antiretroviralen Mitteln), auch für Paxlovid gelten. Zukünftige Untersuchungen könnten es ermöglichen, die Empfehlungen in Bezug auf 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 kontraindiziert oder bei denen Wechselwirkungen mit PF-07321332/ Ritonavir möglich sind.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
α ₁ -AdrenorezeptorAntagonist	↑Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin können zu schwerer Hypotonie führen. Daher ist Alfuzosin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Amphetamin-Derivate	↑Amphetamin	Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen ist zu erwarten, dass sich die Konzentrationen von Amphetamin und seinen Derivaten erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Paxlovid wird eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen.
Analgetika	↑Buprenorphin (57 %, 77 %), ↑Norbuprenorphin (33 %, 108 %)	Der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und seinen aktiven Metaboliten führte bei Opioid-toleranten Patienten nicht zu klinisch signifikanten pharmakodynamischen Veränderungen. Deshalb ist eine Dosisanpassung von Buprenorphin bei gleichzeitiger

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	<p>↑Pethidin, ↑Piroxicam, ↑Propoxyphen</p> <p>↑Fentanyl</p> <p>↓Methadon (36 %, 38 %)</p> <p>↓Morphin</p>	<p>Anwendung möglicherweise nicht notwendig.</p> <p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Norpethidin, Piroxicam und Propoxyphen können zu einer schweren Atemdepression oder hämatologischen Abweichungen führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, inhibiert CYP3A4. Es ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentration von Fentanyl steigt. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen (einschließlich Atemdepression) bei gleichzeitiger Anwendung von Fentanyl mit Ritonavir wird empfohlen.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, kann aufgrund der Induktion der Glucuronidierung eine Dosiserhöhung von Methadon notwendig werden. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten auf die Methadon-Therapie muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.</p> <p>Aufgrund der Induktion der Glucuronidierung kann bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, der Morphinspiegel erniedrigt werden.</p>
Antianginöse Arzneimittel	↑Ranolazin	Es ist zu erwarten, dass sich die Serumkonzentration von Ranolazin aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung mit

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

		Ranolazin ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antiarrhythmika	↑Amiodaron, ↑Bepridil, ↑Dronedaron, ↑Encainid, ↑Flecainid, ↑Propafenon, ↑Chinidin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon und Chinidin erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Digoxin	Diese Wechselwirkung könnte auf eine Veränderung des P-gp-vermittelten Digoxin-Effluxes durch Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, beruhen.
Antiasthmatika	↓Theophyllin (43 %, 32 %)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir kann durch eine CYP1A2-Induktion eine erhöhte Dosis von Theophyllin erforderlich sein.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

	<p>↑Ceritinib</p> <p>↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vincristin, ↑Vinblastin</p> <p>↑Encorafenib</p> <p>↑Fostamatinib</p> <p>↑Ibrutinib</p>	<p>Die Serumkonzentration von Ceritinib erhöht sich möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Ceritinib mit Paxlovid. Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe Fachinformation zu Ceritinib. Patienten sind auf Ceritinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.</p> <p>Die Serumkonzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir ansteigen und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen.</p> <p>Wenn Encorafenib gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, ist die Serumkonzentration möglicherweise erhöht, wodurch das Toxizitätsrisiko, einschließlich des Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen, wie der Verlängerung des QT-Intervalls, erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib und Ritonavir sollte vermieden werden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und Ritonavir muss angewendet werden, müssen die Patienten sorgfältig überwacht werden.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib mit Ritonavir kann die Exposition des Fostamatinib-Metaboliten R406 erhöhen, was zu dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Neutropenie, Hypertonie oder Diarrhö führen kann. Bei Auftreten solcher Nebenwirkungen sind die Empfehlungen zur Dosisreduktion in der Fachinformation zu Fostamatinib zu beachten.</p> <p>Aufgrund der CYP3A4- Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Ibrutinib und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko von Toxizitäten, einschließlich des Risikos eines Tumorlysesyndroms,</p>
--	--	--

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

		kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib und Ritonavir ist zu vermeiden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und Ritonavir
--	--	--

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	<p>↑Neratinib</p> <p>↑Venetoclax</p>	<p>angewendet werden muss, ist die IbrutinibDosis auf 140 mg zu senken und der Patient engmaschig auf Toxizitäten zu überwachen.</p> <p>Die Serumkonzentration ist möglicherweise aufgrund der CYP3AInhibition durch Ritonavir erhöht.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Neratinib ist kontraindiziert, da das Risiko für schwerwiegende und/ oder lebensbedrohliche Reaktionen einschließlich Hepatotoxizität erhöht ist (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko für ein Tumorlysesyndrom bei der Therapieeinleitung und während der Dosisescalation kommen. Daher ist Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosisescalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die VenetoclaxDosis um mindestens 75 % verringert werden, wenn gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe Dosierungsanleitung der Fachinformation zu Venetoclax).</p>

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antikoagulanzen	<p>↑Rivaroxaban (153 %, 53 %)</p> <p>↑Vorapaxar</p>	<p>Die Inhibition von CYP3A und P-gp führt zu erhöhten Plasmaspiegeln und pharmakodynamischen Effekten von Rivaroxaban, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen können. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Ritonavir bei Patienten, die Rivaroxaban erhalten, nicht empfohlen.</p> <p>Die Serumkonzentration ist möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar mit Paxlovid wird nicht empfohlen (siehe Fachinformation zu Vorapaxar).</p>
-----------------	---	--

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
	<p>Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9 %, 9 %), ↓↔R-Warfarin (33 %)</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir führt die Induktion von CYP1A2 und CYP2C9 zu einer Erniedrigung des RWarfarin-Spiegels, während nur geringfügige Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin beobachtet wurden. Erniedrigte RWarfarin-Spiegel können zu einer verminderten Antikoagulation führen. Deshalb wird die Überwachung der Antikoagulationsparameter bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin mit Ritonavir empfohlen.</p>

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antikonvulsiva	<p>Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin</p> <p>↓Divalproex, Lamotrigin, Phenytoin</p>	<p>Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin sind starke CYP3A4-Induktoren. Dies kann zu einer verringerten PF-07321332- und Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, induziert die Oxidation durch CYP2C9 und die Glucuronidierung. Als Folge wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumkonzentration oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir wird empfohlen. Phenytoin kann die Serumkonzentration von Ritonavir erniedrigen.</p>
Antidepressiva	<p>↑Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin</p>	<p>Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentrationen von Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
---------------------------	---	---------------------------

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

	↑Desipramin (145 %, 22 %)	Die AUC und die C _{max} des 2-HydroxyMetaboliten wurden um 15 % bzw. 67 % erniedrigt. Eine Dosisreduktion von Desipramin wird bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir empfohlen.
Arzneimittel gegen Gicht	↑Colchicin	Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir wird ein Anstieg der ColchicinKonzentration erwartet. Lebensbedrohliche und tödliche Wechselwirkungen wurden von Patienten berichtet, die mit Colchicin und Ritonavir (CYP3A4- und P-gpInhibition) behandelt wurden. Die gleichzeitige Anwendung von Colchicin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antihistaminika	↑Astemizol ↑Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin. Dadurch erhöht sich das Risiko schwerer Herzrhythmusstörungen durch diese Wirkstoffe. Die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑Fexofenadin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, kann den P-gpvermittelten Efflux verändern und die Fexofenadin-Konzentration steigern.
	↑Loratadin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Loratadin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Loratadin mit Ritonavir wird empfohlen.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

<p>Antiinfektiva</p>	<p>↑Rifabutin (4-fach, 2,5-fach), ↑25-<i>O</i>-desacetyl RifabutinMetabolit (38-fach, 16-fach)</p> <p>↓Voriconazol (39 %, 24 %)</p>	<p>Aufgrund des starken Anstiegs der AUC von Rifabutin kann die Reduktion der Rifabutin-Dosierung auf 150 mg dreimal pro Woche bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, indiziert sein.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, sollte vermieden werden, es sei denn, die</p>
----------------------	---	--

<p>Arzneimittelklasse</p>	<p>Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)</p>	<p>Klinische Hinweise</p>
----------------------------------	---	----------------------------------

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

		<p>Nutzen-Risiko-Abwägung rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.</p>
	<p>↑Ketoconazol (3,4-fach, 55 %)</p>	<p>Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Ketoconazol. Aufgrund eines erhöhten Auftretens von gastrointestinalen und hepatischen Nebenwirkungen muss eine Dosisreduktion von Ketoconazol bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in Betracht gezogen werden.</p>
	<p>↑Itraconazol^a, ↑Erythromycin</p>	<p>Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Itraconazol und Erythromycin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin oder Itraconazol mit Ritonavir wird empfohlen.</p>
	<p>↓Atovaquon</p>	<p>Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, induziert die Glucuronidierung. Als Folge wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentration von Atovaquon erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumkonzentration oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Anwendung von Atovaquon mit Ritonavir wird empfohlen.</p>
	<p>↑Bedaquilin</p>	<p>Wechselwirkungsstudien, in denen nur Ritonavir angewendet wurde, sind nicht verfügbar. Aufgrund des Risikos von Nebenwirkungen, die mit Bedaquilin in Zusammenhang stehen, sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden. Falls der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin mit Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Überwachung des Elektrokardiogramms und der</p>
	<p>Delamanid</p>	<p>Transaminasen wird empfohlen</p>

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

		<p>(siehe Fachinformation zu Bedaquilin).</p> <p>Wechselwirkungsstudien, in denen nur Ritonavir angewendet wurde, sind nicht</p>
--	--	--

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
---------------------------	---	---------------------------

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

	<p>↑Clarithromycin (77 %, 31 %), ↓14-OH-ClarithromycinMetabolit (100 %, 99 %)</p> <p>Sulfamethoxazol/ Trimethoprim</p> <p>↑Fusidinsäure</p> <p>Rifampicin</p>	<p>verfügbar. In einer Wechselwirkungsstudie bei gesunden Probanden mit 100 mg Delamanid zweimal täglich und 400/100 mg Lopinavir/ Ritonavir zweimal täglich für 14 Tage erhöhte sich die Exposition gegenüber dem DelamanidMetaboliten DM-6705 um 30 %. Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung assoziiert mit DM-6705 und falls die gleichzeitige Einnahme von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKGÜberwachung während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Fachinformation zu Delamanid).</p> <p>Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich. Clarithromycin-Dosierungen, die mehr als 1 g pro Tag betragen, dürfen nicht zusammen mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, verabreicht werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte folgende Dosisanpassung berücksichtigt werden: Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 50 % bei einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 60 ml/min, Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 75 % bei einer Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min.</p> <p>Eine Dosierungsänderung von Sulfamethoxazol/ Trimethoprim während der gleichzeitigen Ritonavir-Behandlung ist nicht notwendig.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir führt wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen sowohl von Fusidinsäure als auch von Ritonavir und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>
--	---	--

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

		<p>Rifampicin ist ein starker CYP3A4Induktor. Dies kann zu einer verringerten PF-07321332/ Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Die gleichzeitige</p>
--	--	---

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
		Anwendung von Rifampicin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HIV-Arzneimittel	<p>↑Efavirenz (21 %)</p> <p>↑Maraviroc (161 %, 28 %)</p> <p>↓Raltegravir (16 %, 1 %)</p> <p>↓Zidovudin (25 %, ND)</p>	<p>Eine höhere Nebenwirkungsrate (z. B. Schwindelgefühl, Übelkeit, Parästhesien) und abnormale Laborwerte (erhöhte Leberenzyme) konnten bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz mit Ritonavir beobachtet werden.</p> <p>Ritonavir erhöht die Serumkonzentration von Maraviroc infolge der CYP3A-Inhibition. Maraviroc kann zusammen mit Ritonavir angewendet werden, um die Maraviroc-Exposition zu erhöhen. Für weitere Angaben siehe Fachinformation zu Maraviroc.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Raltegravir resultiert in einer geringfügigen Abnahme der RaltegravirPlasmakonzentrationen.</p> <p>Ritonavir induziert möglicherweise die Glucuronidierung von Zidovudin. Dies äußert sich in einer leichten Erniedrigung der Zidovudin-Plasmakonzentrationen. Eine Dosisanpassung sollte nicht notwendig sein.</p>
Antivirale Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen	↑Glecaprevir/ Pibrentasvir	Die Serumkonzentration ist möglicherweise aufgrund der P-gp-, BCRP- und OATP1B-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/ Pibrentasvir und Paxlovid wird wegen des erhöhten Risikos eines Anstiegs der AlaninAminotransferase (ALT) durch eine erhöhte Glecaprevir-Exposition nicht empfohlen.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antipsychotika	<p>↑Clozapin, ↑Pimozid</p> <p>↑Haloperidol, ↑Risperidon, ↑Thioridazin</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clozapin oder Pimozid erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Ritonavir hemmt wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentration von Haloperidol, Risperidon und Thioridazin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei</p>
----------------	---	---

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	<p>↑Lurasidon</p> <p>↑Quetiapin</p>	<p>gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, wird empfohlen.</p> <p>Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentration von Lurasidon aufgrund der CYP3A- Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung mit Lurasidon ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentration von Quetiapin aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapinbedingte Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).</p>
β ₂ -Agonist (lang wirksam)	↑Salmeterol	Ritonavir inhibiert CYP3A4, und infolgedessen wird eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentration von Salmeterol erwartet. Deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Calciumkanalblocker	<p>↑Amlodipin, ↑Diltiazem, ↑Nifedipin</p>	<p>Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A4, und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Calciumkanalblockern erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir wird empfohlen.</p>
Endothelin-RezeptorAntagonisten	<p>↑Bosentan</p> <p>↑Riociguat</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Ritonavir kann möglicherweise die maximale SteadyState-Konzentration (C_{max}) und AUC von Bosentan erhöhen.</p> <p>Die Serumkonzentration erhöht sich möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit Paxlovid wird nicht empfohlen (siehe Fachinformation zu Riociguat).</p>

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
Ergotaminderivate	<p>↑Dihydroergotamin, ↑Ergometrin, ↑Ergotamin, ↑Methylergometrin</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Ergotaminderivaten erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>
GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel	<p>↑Cisaprid</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cisaprid. Dadurch erhöht sich das Risiko schwerwiegender Herzrhythmusstörungen durch diesen Wirkstoff, weshalb die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).</p>

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pflanzliche Zubereitungen	Johanniskraut	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten. Die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid ist aufgrund des Risikos verringerter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Wirkungen von PF-07321332 und Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren	↑Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Bei HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Lovastatin und Simvastatin, deren Metabolisierung in hohem Ausmaß von CYP3A abhängt, wird bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, eine deutlich erhöhte Plasmakonzentration erwartet. Da eine erhöhte Konzentration von Lovastatin und Simvastatin Patienten für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, prädisponieren kann, ist die Kombination dieser Arzneimittel mit Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Metabolisierung von Atorvastatin ist in geringerem Ausmaß von CYP3A abhängig. Es wurde über eine Erhöhung der Rosuvastatin-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir berichtet, obwohl die Elimination von Rosuvastatin unabhängig von CYP3A ist. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht geklärt, könnte jedoch auf eine Inhibition von Transportern zurückzuführen sein. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin gegeben werden.
Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

		Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin hängt nicht von CYP3A ab und Wechselwirkungen mit Ritonavir werden nicht erwartet. Ist eine Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren angezeigt, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.
Hormonelle Kontrazeptiva	↓Ethinylestradiol (40 %, 32 %)	Aufgrund der Erniedrigung der Ethinylestradiol-Konzentration müssen bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, Barriere- oder andere nicht-hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden. Ritonavir kann das Blutungsverhalten ändern und reduziert die Wirksamkeit östrogenhaltiger Kontrazeptiva.
Immunsuppressiva	↑Ciclosporin, ↑Tacrolimus, ↑Everolimus	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Ciclosporin, Tacrolimus oder Everolimus erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir wird empfohlen.
Lipidsenker	↑Lomitapid	CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Exposition von Lomitapid, wobei starke Inhibitoren die Exposition um das etwa 27fache erhöhen. Aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Lomitapid erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Fachinformation zu Lomitapid) (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phosphodiesterase (PDE-5)-Inhibitoren	↑Avanafil (13-fach, 2,4-fach)	Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil und Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑Sildenafil (11-fach, 4-fach)	Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, muss mit Vorsicht erfolgen. In keinem Fall darf

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Tadalafil (124 %, ↔)	die Sildenafil-Dosis 25 mg in 48 Stunden überschreiten. Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, sollte mit Vorsicht und mit einer verringerten Dosis von nicht mehr als 10 mg alle 72 Stunden unter verstärkter Überwachung hinsichtlich Nebenwirkungen erfolgen.
	↑Vardenafil (49-fach, 13-fach)	Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil und Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sedativa/ Hypnotika	<p>↑Clorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam,</p> <p>↑Oral und parenteral angewendetes Midazolam</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb sollte Paxlovid nicht zusammen mit oralem Midazolam angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit parenteralem Midazolam angewendet wird, sollte dies auf der Intensivstation (ITS) oder in einer ähnlichen Einrichtung vorgenommen werden, um eine enge</p>
Arzneimittelklasse	<p>Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)</p>	Klinische Hinweise

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

	<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>klinische Überwachung und, im Falle einer Atemdepression und/ oder einer verlängerten Sedierung, geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, insbesondere dann, wenn mehr als eine Dosis Midazolam angewendet wird.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Triazolam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Die Anwendung von Pethidin und Ritonavir ist wegen des Konzentrationsanstiegs des Metaboliten Norpethidin, der sowohl eine analgetische als auch ZNS-stimulierende Wirkung hat, kontraindiziert. Erhöhte Norpethidin-Konzentrationen erhöhen möglicherweise das Risiko für ZNS-Effekte (z. B. Krampfanfälle) (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Der Metabolismus von Alprazolam wird nach Anwendung von Ritonavir inhibiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.</p> <p>Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird empfohlen.</p>
Schlafmittel	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem und Ritonavir können unter engmaschiger Überwachung auf übermäßige sedative Effekte gleichzeitig angewendet werden.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mittel zur Raucherentwöhnung	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion wird hauptsächlich über CYP2B6 metabolisiert. Es wird erwartet,
------------------------------	-------------------------	---

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
		dass es bei gleichzeitiger Anwendung von Bupropion mit wiederholten Ritonavir-Dosen zu erniedrigten BupropionPlasmakonzentrationen kommt. Es wird davon ausgegangen, dass diese Effekte die Induktion der Bupropion-Metabolisierung widerspiegeln. Die empfohlene BupropionDosis sollte jedoch nicht überschritten werden, da sich gezeigt hat, dass Ritonavir CYP2B6 <i>in vitro</i> inhibiert. Im Gegensatz zur Langzeit-Anwendung von Ritonavir gab es bei einer kurzzeitigen Anwendung von niedrigen Ritonavir-Dosen (zweimal täglich 200 mg für 2 Tage) keine signifikante Wechselwirkung mit Bupropion. Das lässt darauf schließen, dass der Abfall der Bupropion-Konzentration erst einige Tage nach Beginn der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir einsetzt.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Steroide	Inhaliertes, injizierbares oder intranasales Fluticasonpropionat, Budesonid, Triamcinolon	Es wurden Fälle von systemischen Effekten der Kortikosteroide, einschließlich Cushing-Syndrom und Suppression der Nebennierenfunktion (die Cortisol-Plasmakonzentrationen sanken um 86 %), bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Ritonavir und inhalatives oder intranasales Fluticasonpropionat erhalten haben. Ähnliche Wirkungen können auch bei anderen Kortikosteroiden, die über CYP3A verstoffwechselt werden (z. B. Budesonid und Triamcinolon), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, mit diesen Glukokortikoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer Effekte der Kortikosteroide überwiegt. Eine Reduktion der Glukokorticoide-Dosis unter engmaschiger Überwachung der lokalen und systemischen Wirkungen oder ein Wechsel auf ein Glukokorticoide, das kein Substrat von CYP3A4 ist (z. B. Beclometason), sollten in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus kann beim Absetzen der Glukokorticoide die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.
----------	---	---

Abkürzungen: ATL = Alanin-Aminotransferase; AUC = Fläche unter der Kurve (*area under the curve*)

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf PF-07321332

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer oraler 200-mg-Dosen von Itraconazol erhöhte die AUC_{tau} und C_{max} von PF-07321332. Die Verhältnisse der adjustierten geometrischen Mittelwerte (90%-KI) für die AUC_{tau} und C_{max} von PF-07321332 betragen 138,82 % (129,25 %; 149,11 %) bzw. 118,57 % (112,50 %; 124,97 %) nach gleichzeitiger Anwendung von PF-07321332/ Ritonavir mit mehreren Itraconazol-Dosen, verglichen mit der alleinigen Anwendung von PF-07321332/ Ritonavir.

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer oraler 300-mg-Dosen von Carbamazepin verringerte die

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	<p>↑Dexamethason</p> <p>↑Prednisolon (28 %, 9 %)</p>	<p>Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, hemmt CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Dexamethason erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Dexamethason mit Ritonavir wird empfohlen.</p> <p>Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Prednisolon mit Ritonavir wird empfohlen. Die AUC des Metaboliten Prednisolon stieg um 37 % bzw. 28 % nach 4 bzw. 14 Tagen Ritonavir-Behandlung an.</p>
Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie	Levothyroxin	Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle einer möglichen Wechselwirkung zwischen Ritonavir-haltigen Produkten und Levothyroxin berichtet. Bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, sollte mindestens ein Monat nach Beginn und/ oder Ende der Therapie mit Ritonavir eine Überwachung der TSH (Thyreostimulierendes Hormon)-Werte erfolgen.

AUC_{inf} und C_{max} von PF07321332. Die Verhältnisse der adjustierten geometrischen Mittelwerte (90%-KI) für die AUC_{inf} und C_{max} von PF-07321332 betragen 44,50 % (90% -KI: 33,77 %; 58,65 %) bzw. 56,82 % (90%-KI: 47,04 %; 68,62 %) nach gleichzeitiger Anwendung von PF-07321332/ Ritonavir 300 mg/100 mg mit mehreren oralen Carbamazepin-Dosen, verglichen mit der alleinigen Anwendung von PF-07321332/ Ritonavir.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Paxlovid bei Schwangeren vor, die Aufschluss über das Risiko arzneimittelassoziierter unerwünschter Wirkungen auf die Entwicklung des Fötus/ Embryos

geben. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Paxlovid und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Abschluss der Behandlung mit Paxlovid vermeiden.

Die Anwendung von Ritonavir kann die Wirksamkeit kombinierter hormoneller Kontrazeptiva verringern. Patientinnen, die kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollte geraten werden, während der Behandlung mit Paxlovid und bis zum ersten Menstruationszyklus nach Beendigung der Behandlung mit Paxlovid eine andere wirksame Methode zur Empfängnisverhütung oder eine zusätzliche Barriere-Methode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

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

In Studien zur embryofötalen Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen hatte PF-07321332 bei keiner der getesteten Dosen eine Auswirkung auf die Morphologie des Fötus oder die embryofötale Lebensfähigkeit, obwohl bei Kaninchen ein geringeres fötales Körpergewicht beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.3).

Daten von einer großen Anzahl Frauen, die während der Schwangerschaft Ritonavir erhielten, weisen auf keine Erhöhung der Fehlbildungsraten im Vergleich zur beobachteten Rate aus populationsbasierten Fehlbildungsregistern hin.

Tierexperimentelle Daten zu Ritonavir zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand erfordert eine Behandlung mit Paxlovid.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Paxlovid in der Stillzeit 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 Neugeborene/ den Säugling oder die

Milchproduktion ist nichts bekannt. Es gibt nur begrenzte veröffentlichte Daten, die zeigen, dass Ritonavir in der Muttermilch vorhanden ist. Es gibt keine Informationen über die Auswirkungen von Ritonavir auf das gestillte Neugeborene/ den Säugling oder auf die Milchproduktion. Ein Risiko für das Neugeborene/ den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Paxlovid unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten aus Studien am Menschen zur Auswirkung von Paxlovid (PF-07321332 und Ritonavir) oder Ritonavir alleine auf die Fertilität vor. Sowohl PF-07321332 als auch Ritonavir, jeweils separat getestet, hatten keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird erwartet, dass Paxlovid keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Paxlovid (PF 07321332/Ritonavir 300 mg/100 mg) alle 12 Stunden über 5 Tage sowie innerhalb von 34 Tagen nach der letzten Dosis gemeldet wurden, waren Geschmacksstörungen (5,6 %), Diarrhö (3,1 %), Kopfschmerzen (1,4 %) und Erbrechen (1,1 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 2 sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen von Paxlovid

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Erbrechen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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 Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: {Gruppe}, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

PF-07321332 ist ein peptidomimetischer Inhibitor der SARS-CoV-2-Hauptprotease (*main protease*, Mpro), die auch als 3C-ähnliche Protease (3CLpro) oder nsp5-Protease bezeichnet wird. Die Inhibition der SARS-CoV-2-Mpro macht das Protein unfähig, Polyproteinvorläufer zu verarbeiten, und verhindert so die Virusreplikation.

Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von PF-07321332 und sorgt so für eine höhere Plasmakonzentration von PF-07321332.

Antivirale Aktivität

PF-07321332 zeigte eine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2-Infektionen von dNHBE-Zellen, einer primären menschlichen Lungen-Alveolarepithelzelllinie (EC₅₀-Wert von 61,8 nM und EC₉₀-Wert von 181 nM) nach 3-tägiger Arzneimittlexposition. In Zellkulturen zeigte PF-07321332 eine antivirale Aktivität (mit EC₅₀-Werten im unteren nanomolaren Bereich des ≤ 3-fachen im Vergleich zu USA-WA1/2020) gegen SARS-CoV-2-Isolate der Varianten Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) und Omikron (B.1.1.529). Unter den getesteten Varianten wies die Beta-Variante (B.1.351) mit einer etwa 3,3-fachen Reduzierung der Empfindlichkeit gegenüber dem Isolat USA-WA1/2020 die geringste Empfindlichkeit auf.

Resistenz

Derzeit liegen keine Informationen über antivirale Resistenzen von SARS-CoV-2 gegen PF-07321332 vor. Studien zur Bewertung der Selektion von Resistenzen von SARS-CoV-2 gegen PF-07321332 in Zellkulturen und klinische Studien sind noch nicht abgeschlossen. Es wurde lediglich eine *in-vitro*-Studie zur Resistenzselektion an der Mpro des murinen Hepatitisvirus (MHV) durchgeführt, in der sich eine 4,4- bis 5-fache Abnahme der Empfindlichkeit von PF-07321332 gegenüber Viren mit 5 Mutationen (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) in der MHV-Mpro nach 10 Zellkulturpassagen zeigte. Die Relevanz dieses Ergebnisses für SARS-CoV-2 ist nicht bekannt.

Klinische Wirksamkeit

Angaben zur Wirksamkeit von Paxlovid basieren auf der Zwischenanalyse sowie der unterstützenden endgültigen Analyse der Studie EPIC-HR, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase2/3-Studie an nicht-hospitalisierten, symptomatischen, erwachsenen Teilnehmern mit laborbestätigter Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion. Geeignete Teilnehmer waren 18 Jahre und älter und wiesen mindestens einen der folgenden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf auf: Diabetes, Übergewicht (BMI > 25), chronische Lungenerkrankung (einschließlich Asthma), chronische Nierenerkrankung, aktuelles Rauchen, immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie, Herzerkrankung, Hypertonie, Sichelzellanämie, neurologische Entwicklungsstörungen, aktive Krebserkrankung, medizinisch bedingte technologische Abhängigkeit oder Alter ab 60 Jahre, unabhängig von den Begleiterkrankungen. Teilnehmer mit einem COVID-19-Symptombeginn von ≤ 5 Tagen wurden in die Studie aufgenommen. Personen mit einer bekannten früheren COVID-19-Infektion oder -Impfung wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Paxlovid (PF07321332 300 mg/ Ritonavir 100 mg) oder Placebo oral alle 12 Stunden über 5 Tage. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Teilnehmer mit COVID-19-bedingten Hospitalisierungen oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28. Die Analyse wurde anhand des modifizierten Intent-to-Treat

(mITT)-Analysesatzes (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 3 Tage, die zu Studienbeginn weder eine Behandlung mit einem therapeutischen monoklonalen Antikörper [mAk] gegen COVID-19 erhielten noch eine solche erhalten sollten), des mITT1-Analysesatzes (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 5 Tage, die zu Studienbeginn weder eine Behandlung mit einem therapeutischen mAk gegen COVID-19 erhielten noch eine solche erhalten sollten) und des mITT2-Analysesatzes (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 5 Tage) durchgeführt.

Insgesamt 2.246 Teilnehmer wurden randomisiert und erhielten entweder Paxlovid oder Placebo. Bei Studienbeginn betrug das mittlere Alter der Teilnehmer 46 Jahre, wobei 13 % der Teilnehmer 65 Jahre oder älter waren (3 % waren 75 Jahre oder älter). 51 % der Teilnehmer waren männlich. 72 % waren Weiße, 5 % Schwarze, 14 % Asiaten und 45 % Hispano- oder Lateinamerikaner. 66 % der Teilnehmer hatten einen Symptombeginn von ≤ 3 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung. 81 % hatten einen BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ (37 % einen BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$), 12 % hatten Diabetes mellitus und weniger als 1 % der Studienpopulation hatte eine Immunschwäche. 47 % der Teilnehmer waren bei Studienbeginn serologisch negativ und 51 % waren serologisch positiv. Die mittlere Viruslast bei Studienbeginn betrug $4,63 \log_{10}$ Kopien/ml (SD 2,87). 26 % der Teilnehmer hatten eine Viruslast bei Studienbeginn von $> 10^7$ (Kopien/ml). 6,2 % der Teilnehmer erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung entweder bereits eine Behandlung gegen COVID-19 mit einem therapeutischen mAk oder es war eine solche Behandlung geplant, weshalb sie aus der mITT- und mITT1-Analyse ausgeschlossen wurden. Die primäre SARS-CoV-2-Variante in beiden Behandlungsarmen war Delta (98 %), hauptsächlich der Subtyp Klade 21J (basierend auf der Zwischenanalyse).

Die demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale bei Studienbeginn waren zwischen der Paxlovid- und der Placebo-Gruppe ausgeglichen.

Die Bestimmung der primären Wirksamkeit erfolgte anhand einer geplanten Zwischenanalyse von 774 Teilnehmern in der mITT-Population. Die geschätzte Risikoreduktion betrug -6,3 % mit einem unangepassten 95%-KI von (-9,0 % bis -3,6 %) und einem 95%-KI von (-10,61 % bis -2,02 %) bei Anpassung für Multiplizität. Der 2-seitige p-Wert war $< 0,0001$ mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,002.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse zum primären Endpunkt in der Population für die mITT1-Analyse für den vollständigen Datensatz bei Abschluss der Studie dargestellt.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse bei nicht-hospitalisierten Erwachsenen mit COVID-19, die innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden und bei Studienbeginn keine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 erhielten (mITT1-Analysesatz)

	Paxlovid (n = 1.039)	Placebo (n = 1.046)
COVID-19-bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28		
n (%)	8 (0,8 %)	66 (6,3 %)
Verringerung im Vergleich zu Placebo ^a [95%-KI], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Mortalität jeglicher Ursache bis Tag 28, %	0	12 (1,1 %)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall

a. Der geschätzte kumulative Anteil an hospitalisierten oder verstorbenen Teilnehmern bis Tag 28 wurde für jede Behandlungsgruppe mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet, wobei

Teilnehmer ohne Hospitalisierungs- bzw. Mortalitätsstatus bis Tag 28 zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert wurden.

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

In den Populationen für die finale mITT- und mITT2-Analyse wurden übereinstimmende Ergebnisse festgestellt. Insgesamt 1.379 Teilnehmer wurden in die mITT-Analysepopulation eingeschlossen. Die Ereignisrate in der Paxlovid-Gruppe betrug 5/697 (0,72 %) und in der Placebo-Gruppe 44/682 (6,45 %).

Table 4: COVID-19-Verlauf (Hospitalisierung oder Tod) bis Tag 28 bei symptomatischen Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines schweren Verlaufs; mITT1Analysesatz

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Anzahl an Patienten	n = 1.039	n = 1.046
Serologie negativ	n = 487	n = 505
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] p-Wert	-10,25 (-13,28; -7,21)	
	p < 0,0001	
Serologie positiv	n = 540	n = 528
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,5 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tage [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)	

Table 4: COVID-19-Verlauf (Hospitalisierung oder Tod) bis Tag 28 bei symptomatischen Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines schweren Verlaufs; mITT1Analysesatz

p-Wert	p = 0,0180	
--------	------------	--

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; mITT = modifizierter Intent-to-treat-Analysesatz. Alle Teilnehmer mit Randomisierung auf die Studienintervention, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhielten, die zu Studienbeginn weder eine Behandlung mit einem therapeutischen monoklonalen Antikörper gegen COVID-19 erhalten hatten und bei denen keine solche Therapie geplant war und deren Behandlung innerhalb von höchstens 5 Tagen nach dem ersten Auftreten von COVID-19-Symptomen eingeleitet wurde. Seropositivität war definiert als positives Ergebnis eines serologischen Immunoassays, der spezifisch für Wirtsantikörper gegen entweder S- oder N-Virusproteine ist.

Angabe der Differenz der Anteile in den beiden Behandlungsgruppen und des 95%-Konfidenzintervalls basierend auf der Normalannäherung der Daten.

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

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Paxlovid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung einer COVID-19 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Ritonavir wird zur Verbesserung der Pharmakokinetik zusammen mit PF-07321332 angewendet und führt zu einer höheren systemischen Konzentration 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.

Resorption

Nach peroraler Anwendung einer Einzeldosis PF-07321332/ Ritonavir 300 mg/100 mg lag das geometrische Mittel der C_{max} von PF-07321332 bei 2,21 $\mu\text{g/ml}$ und die 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 Stunden. Das arithmetische Mittel der terminalen Eliminationshalbwertszeit betrug 6,1 Stunden.

Nach peroraler Anwendung einer Einzeldosis PF-07321332/ Ritonavir 300 mg/100 mg lag das geometrische Mittel der C_{max} von Ritonavir bei 0,36 $\mu\text{g/ml}$ und die AUC_{inf} bei 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Die mediane Zeit bis zur C_{max} (T_{max}) betrug 3,98 Stunden. Das arithmetische Mittel der terminalen Eliminationshalbwertszeit betrug 6,1 Stunden.

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 %).

Verteilung

Die humane Plasmaproteinbindung von PF-07321332 beträgt etwa 69 %.

Die humane Plasmaproteinbindung von Ritonavir beträgt etwa 98 bis 99 %.

Biotransformation

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 Inhibition von CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 oder CYP1A2. PF-07321332 ist kein Induktor oder Substrat anderer

CYP-Enzyme außer CYP3A, von dem PF-07321332/ Ritonavir ein Inhibitor ist. 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 Anwendung mit Ritonavir war die Ausscheidung des intakten Arzneimittels über die Nieren. Etwa 49,6 % der angewendeten 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.

Besondere Patientengruppen

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

Ethnische Herkunft und Zugehörigkeit

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die PK von PF-07321332 bei Teilnehmern mit mäßiger Leberfunktionsstörung unterschied sich nicht signifikant von derjenigen bei gesunden Kontrollpersonen ohne Leberfunktionsstörung. Das bereinigte geometrische Mittelverhältnis (90%-KI) der AUC_{inf} und C_{max} von PF-07321332 im

Vergleich zwischen einer mäßigen Leberfunktionsstörung (Test) und einer normalen Leberfunktion (Referenz) betrug jeweils 98,78 % (70,65 %; 138,12 %) bzw. 101,96 % (74,20 %; 140,11 %).

PF-07321332/ Ritonavir wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit PF-07321332/ Ritonavir

Bei einer Untersuchung von PF-07321332 in menschlichen Lebermikrosomen als einziges Substrat leistete CYP3A4 den größten Beitrag zum oxidativen Metabolismus von PF-07321332. Ritonavir ist ein CYP3A-Inhibitor und führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration 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.

PF-07321332 hemmt CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 oder CYP1A2 *in vitro* bei klinisch relevanten Konzentrationen nicht reversibel. *In-vitro*-Studienergebnisse zeigten, dass PF-07321332 ein Induktor von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2C9 sein kann. Die klinische Relevanz ist unbekannt. Basierend auf *In-vitro*-Daten hat PF-07321332 ein geringes Potenzial zur Inhibition von BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 und OCT2. PF-07321332 hat das Potenzial MDR1, MATE1, OCT1 und OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen zu hemmen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine nicht-klinischen Sicherheitsstudien mit PF-07321332 in Kombination mit Ritonavir durchgeführt.

PF-07321332

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität ergaben kein Risiko aufgrund von PF-07321332. In Studien zur Fruchtbarkeit und zur embryofötalen Entwicklung bei Ratten wurden keine schädlichen Wirkungen 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}) in Kaninchen bei der maximalen Dosis, bei der keine nachteiligen Auswirkungen auf das fötale Körpergewicht festgestellt wurden, war etwa 3-mal so hoch wie die Exposition beim Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Dosis von Paxlovid.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit PF-07321332 durchgeführt.

Ritonavir

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 vermutlich auf speziesspezifische, spontane Erkrankungen zurückzuführen sind. Darüber hinaus wurden in klinischen Studien keine klinisch relevanten Nierenveränderungen festgestellt.

Genotoxizitätsstudien ergaben kein von Ritonavir ausgehendes Risiko. Langzeit-Karzinogenitätsstudien mit Ritonavir an Mäusen und Ratten ergaben ein für diese Spezien spezifisches tumorerzeugendes Potenzial, das jedoch für den Menschen als nicht relevant angesehen wird. Ritonavir hatte bei Ratten keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit. Die bei Ratten beobachtete Entwicklungstoxizität (Embryo-Letalität, vermindertes Körpergewicht des Fötus, Verzögerungen bei der Verknöcherung und viszerale Veränderungen, einschließlich eines verzögerten Hodenabstiegs) trat hauptsächlich bei einer maternal toxischen Dosierung auf. Die Entwicklungstoxizität bei Kaninchen (Embryo-Letalität, verringerte Wurfgröße und verringerte Fötusgewichte) trat bei einer maternal toxischen Dosierung auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

PF-07321332 Filmtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumstearyl fumarat

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (E 1521)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Ritonavir Filmtabletten

Tablettenkern:

Copovidon
Sorbitanlaurat
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Calciumhydrogenphosphat
Natriumstearyl fumarat

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)

Macrogol (E 1521) Hyprolose
(E 463)
Talkum (E 553b)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus OPA/Al/PVC-Folie mit 30 Tabletten.

Ein Umkarton Paxlovid enthält 5 Tagesdosis-Blisterpackungen mit jeweils 30 Tabletten.

Jede Tagesdosis-Blisterpackung enthält 4 Tabletten PF-07321332 und 2 Tabletten Ritonavir für die Morgen- und Abenddosis.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1625/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.