

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver lyserød, filmovertrukket tablet indeholder 150 mg nirmatrelvir.

Hver hvid, filmovertrukket tablet indeholder 100 mg ritonavir.

Hjælpesoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver lyserød 150 mg filmovertrukket tablet nirmatrelvir indeholder 176 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Nirmatrelvir

Filmovertrukket tablet (tablet).

Lyserød, oval, med en størrelse på ca. 17,6 mm i længden og 8,6 mm i bredden, præget med "PFE" på den ene side og "3CL" på den anden side.

Ritonavir

Filmovertrukket tablet (tablet).

Hvide til råhvide, kapselformede tabletter, med en størrelse på ca. 17,1 mm i længden og 9,1 mm i bredden, præget med "H" på den ene side og "R9" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Paxlovid er indiceret til behandling af coronavirussygdom 2019 (COVID-19) hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover, som vejer mindst 20 kg, som ikke kræver supplerende ilt, og som har øget risiko for progression til alvorlig COVID-19 (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis til voksne er 300 mg nirmatrelvir (2 tabletter à 150 mg) sammen med 100 mg ritonavir (1 tablet à 100 mg), der alle tages oralt samtidigt hver 12. time i 5 dage.

Pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover, som vejer mindst 20 kg

Den anbefalede dosis til pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover, som vejer mindst 20 kg, er vist herunder i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalet dosis til pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover, som vejer mindst 20 kg

Patientpopulation	Anbefalet dosis
Pædiatriske patienter i alderen ≥ 6 år, som vejer ≥ 40 kg	300 mg nirmatrelvir (2 tabletter à 150 mg) sammen med 100 mg ritonavir (én tablet à 100 mg), der alle tages oralt samtidigt hver 12. time i 5 dage
Pædiatriske patienter i alderen ≥ 6 år, som vejer ≥ 20 til < 40 kg	150 mg nirmatrelvir (én tablet à 150 mg) sammen med 100 mg ritonavir (én tablet à 100 mg), der tages oralt samtidigt hver 12. time i 5 dage

Særlig advarsel til pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover, som vejer mindst 20 kg og under 40 kg

Der fås en pakning specifikt til pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover, som vejer mindst 20 kg og under 40 kg. Denne pakning indeholder 5 blisterkort med 2 separate dele, som hver indeholder 1 tablet med nirmatrelvir og 1 tablet med ritonavir til administration hver 12. time.

Paxlovid skal administreres hurtigst muligt efter at COVID-19-diagnosen er stillet, og inden for 5 dage efter symptomdebut. Det anbefales at gennemføre det fulde 5-dages behandlingsforløb, også selvom patienten kræver hospitalsindlæggelse på grund af alvorlig eller kritisk COVID-19 efter påbegyndelse af behandling med dette lægemiddel.

Hvis patienten glemmer en dosis, men kommer i tanke om det inden for 8 timer efter det tidspunkt, hvor det normalt tages, skal patienten tage lægemidlerne hurtigst muligt og genoptage den normale doseringsplan. Hvis patienten glemmer en dosis, og der er gået mere end 8 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis, men i stedet tage den næste dosis på det normale planlagte tidspunkt. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion [estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 til < 90 ml/min]. Hos voksne patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR ≥ 30 til < 60 ml/min) eller med svært nedsat nyrefunktion [eGFR < 30 ml/min, herunder patienter med terminal nyresygdom (ESRD) i hæmodialyse], skal dosis reduceres som vist i tabel 2 for at undgå overeksponering. Behandlingen skal administreres på omtrent samme tidspunkt hver dag i 5 dage. På dage, hvor patienter med svært nedsat nyrefunktion får hæmodialyse, skal dosis administreres efter hæmodialysen (se pkt. 5.2).

Tabel 2: Anbefalet dosis og regime for voksne patienter med nedsat nyrefunktion

Nyrefunktion	Dage med behandling	Dosis og hyppighed
Moderat nedsat nyrefunktion (eGFR ≥ 30 til < 60 ml/min)	Dag 1-5	150 mg nirmatrelvir (én 150 mg-tablet) med 100 mg ritonavir (én 100 mg-tablet) hver 12. time
Svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min), herunder patienter med behov for hæmodialyse	Dag 1	300 mg nirmatrelvir (to 150 mg-tabletter) med 100 mg ritonavir (én 100 mg tablet) én gang
	Dag 2-5	150 mg nirmatrelvir (én 150 mg-tablet) med 100 mg ritonavir (én 100 mg-tablet) 1 gang dagligt

Forkortelse: eGFR = estimeret glomerulær filtrationsrate.

Særlig advarsel til patienter med MODERAT nedsat nyrefunktion

Der fås en pakning specifikt til patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Denne pakning indeholder 5 blisterkort med 2 separate dele, som hver indeholder 1 tablet med nirmatrelvir og 1 tablet med ritonavir til administration hver 12. time.

Særlig advarsel til patienter med SVÆRT nedsat nyrefunktion

Der fås en pakning specifikt til patienter med svært nedsat nyrefunktion. Denne pakning indeholder 1 blisterkort med 1 separat del, som indeholder 2 tabletter med nirmatrelvir og 1 tablet med ritonavir til administration én gang på dag 1, samt yderligere 4 separate dele, som hver indeholder 1 tablet med nirmatrelvir og 1 tablet med ritonavir til administration 1 gang dagligt på dag 2-5.

Sikkerhed og farmakokinetik af nirmatrelvir/ritonavir er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, men dosisreduktion hos pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover, som vejer mindst 40 kg, og som har nedsat nyrefunktion, skal svare til den, der anbefales til voksne med samme grad af nedsat nyrefunktion (se tabel 2) (se pkt. 5.2).

Dosis til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, som vejer mindre end 40 kg, er ikke blevet fastlagt.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion. Paxlovid bør ikke anvendes hos patienter med svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Svært immunkompromitteret population

Der foreligger begrænsede data for svært immunkompromitterede personer. En behandlingsvarighed på 10 dage kan hjælpe med at mindske risikoen for virologisk *rebound* hos patienter med svært immundepression (f.eks. aktive hæmatologiske maligniteter, hæmatopoietisk stamcelletransplantation, CAR-T-celleterapi eller B-celle-depleterende terapi) (se pkt. 5.1).

Samtidig behandling med produkter, som indeholder ritonavir eller cobicistat

Der er ikke behov for dosisjustering. Patienter, der er diagnosticeret med human immundefekt virusinfektion (hiv-infektion) eller hepatitis C-virusinfektion (HCV-infektion), og som får behandling med en kombination, som indeholder ritonavir eller cobicistat, skal fortsætte deres behandling som indiceret.

Pædiatrisk population

Paxlovids sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 6 år eller med en legemsvægt under 20 kg er ikke blevet fastlagt.

Dosering til pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover, som vejer mindst 20 kg, er baseret på resultaterne fra et forsøg med pædiatriske patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Til oral anvendelse.

Nirmatrelvir skal administreres sammen med ritonavir. Hvis nirmatrelvir ikke administreres korrekt sammen med ritonavir, vil det medføre plasmaniveauer af dette aktive indholdsstof, der vil være utilstrækkelige til at opnå den ønskede terapeutiske virkning.

Dette lægemiddel kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges, knækkes eller knuses, da der ikke foreligger nogen data på nuværende tidspunkt om dette.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Den nedenstående liste over lægemidler er vejledende og anses ikke for at være en udtømmende liste over alle lægemidler, der er kontraindicerede sammen med Paxlovid.

Lægemidler, hvis clearance er stærkt afhængig af CYP3A, og for hvilke forhøjede plasmakoncentrationer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende reaktioner.

- Adrenerg α 1-receptorantagonist: alfuzosin
- Antianginøse lægemidler: ranolazin
- Antiarytmika: dronedaron, propafenon, kinidin
- Lægemidler mod cancer: neratinib, venetoclax
- Lægemidler mod urinsyreigt: colchicin
- Antihistaminer: terfenadin
- Antipsykotika/neuroleptika: lurasidon, pimozid, quetiapin
- Lægemidler til behandling af benign prostatahyperplasi: silodosin
- Kardiovaskulære lægemidler: eplerenon, ivabradin
- Sekalealkaloïder: dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin
- Peristaltikfremmende middel: cisaprid
- Immunsuppressiva: voclosporin
- Lipidmodificerende stoffer:
 - HMG-CoA-reduktasehæmmere: lovastatin, simvastatin
 - MTTP-hæmmer (mikrosomal triglyceridtransferprotein): lomitapid
- Lægemidler mod migræne: eletriptan
- Mineralokortikoidreceptorantagonister: finerenon
- Neuropsykiatriske midler: cariprazin
- Opioidantagonister: naloxegol
- PDE5-hæmmere: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedativa/hypnotika: clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam og triazolam
- Vasopressinreceptorantagonister: tolvaptan

Lægemidler, der er potente CYP3A-induktorer, hvor signifikant reducerede plasmakoncentrationer af nirmatrelvir/ritonavir kan være forbundet med potentielt fald i virologisk respons og mulig resistens.

- Antibiotika: rifampicin, rifapentin
- Lægemidler mod cancer: apalutamid, enzalutamid
- Antikonvulsiva: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon
- Cystisk fibrose transmembran konduktansregulatorpotentiatorer: lumacaftor/ivacaftor
- Naturlægemidler: Prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*)

Paxlovid må ikke påbegyndes umiddelbart efter seponering af CYP3A4-induktorer på grund af forsinket ophør af virkning af den nyligt seponerede CYP3A4-induktor (se pkt. 4.5).

En multidisciplinær tilgang (med involvering af f.eks. læger og specialister i klinisk farmakologi) bør overvejes i forbindelse med fastlæggelsen af det rette tidspunkt for initiering af Paxlovid under hensyntagen til det forsinkede ophør af virkningen af den nyligt seponerede CYP3A-induktor og behovet for at initiere Paxlovid inden for 5 dage efter symptomdebut.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for alvorlige bivirkninger som følge af interaktioner med andre lægemidler

Håndteringen af lægemiddelinteraktioner hos højrisiko COVID-19-patienter, der får flere samtidige lægemidler, kan være kompleks og kræve en grundig forståelse af interaktionen og omfanget af interaktionen med alle samtidige lægemidler. Hos visse patienter bør en multidisciplinær tilgang (med involvering af f.eks. læger og specialister i klinisk farmakologi) overvejes i forbindelse med

håndteringen af lægemiddelinteraktioner, især hvis samtidige lægemidler seponeres, dets dosis reduceres, eller hvis overvågning af bivirkninger er nødvendig.

Paxlovids virkning på andre lægemidler

Initiering af Paxlovid, som er en CYP3A-hæmmer, hos patienter, som får lægemidler, der metaboliseres af CYP3A, eller initiering af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A, hos patienter, som allerede får Paxlovid, kan øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af Paxlovid med calcineurinhæmmere og mTOR-hæmmere

Rådføring med en multidisciplinær gruppe (f.eks. bestående af læger, specialister i immunsuppressiv behandling og/eller specialister i klinisk farmakologi) er nødvendig for at håndtere kompleksiteten af en sådan samtidig administration ved tæt og regelmæssig overvågning af koncentrationerne af det immunsuppressive lægemiddel i blodet og dosisjustering af det immunsuppressive lægemiddel i overensstemmelse med de seneste retningslinjer (se pkt. 4.5).

Andre lægemidlers virkning på Paxlovid

Initiering af lægemidler, der hæmmer eller inducerer CYP3A, kan henholdsvis øge eller nedsætte koncentrationen af Paxlovid.

Sådanne interaktioner kan medføre:

- Klinisk signifikante bivirkninger med svære, livstruende eller dødelige hændelser som følge af øget eksponering af lægemidler administreret samtidigt.
- Klinisk signifikante bivirkninger som følge af øget eksponering for Paxlovid.
- Fald i den terapeutiske virkning af Paxlovid og mulig udvikling af viral resistens.

Tabel 3 angiver lægemidler, der er kontraindiceret til samtidig anvendelse med nirmatrelvir/ritonavir og angiver potentielt signifikante interaktioner med andre lægemidler (se pkt. 4.5). Der skal tages højde for potentielle interaktioner med andre lægemidler før og under behandling med Paxlovid; lægemidler administreret samtidigt, skal vurderes under behandling med Paxlovid, og patienten skal overvåges for bivirkninger, der er forbundet med de lægemidler, der anvendes samtidigt.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er blevet rapporteret om anafylaksi, overfølsomhedsreaktioner og alvorlige hudreaktioner (herunder toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom) med Paxlovid (se pkt. 4.8). Hvis der opstår tegn og symptomer på en klinisk signifikant overfølsomhedsreaktion eller anafylaksi, skal dette lægemiddel øjeblikkeligt seponeres, og passende lægemiddelbehandling og/eller understøttende behandling iværksættes.

Svært nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen farmakokinetiske og kliniske data hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Dette lægemiddel bør derfor ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Hepatotoksicitet

Der er set forhøjede leveraminotransferaser, klinisk hepatitis og gulsot hos patienter, der får ritonavir. Der skal derfor udvises forsigtighed ved administration af dette lægemiddel til patienter med allerede eksisterende leversygdomme, leverenzymabnormiteter eller hepatitis.

Forhøjet blodtryk

Tilfælde af hypertension, som generelt har været ikke-alvorlige og forbigående, er blevet rapporteret under behandling med Paxlovid. Der bør udvises særlig opmærksomhed, herunder regelmæssig overvågning af blodtrykket, især hos ældre patienter, eftersom de har en højere risiko for at opleve alvorlige komplikationer i forbindelse med hypertension.

Risiko for udvikling af hiv-1-resistens

Eftersom nirmatrelvir administreres sammen med ritonavir, kan der være risiko for, at hiv-1 udvikler resistens over for hiv-proteasehæmmere hos personer med ukontrolleret eller udiagnosticeret hiv-1-infektion.

Hjælpestoffer

Lactose

Nirmatrelvir-tabletter indeholder lactose. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Tabletterne med nirmatrelvir og ritonavir indeholder hver især mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. de er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på Paxlovid

Nirmatrelvir og ritonavir er CYP3A-substrater.

Samtidig administration af Paxlovid med lægemidler, som inducerer CYP3A kan nedsætte plasmakonzentrationen af nirmatrelvir og ritonavir og reducere Paxlovids terapeutiske virkning.

Samtidig administration af Paxlovid med lægemidler, som hæmmer CYP3A4, kan øge plasmakonzentrationerne af nirmatrelvir og ritonavir.

Paxlovids virkning på andre lægemidler

Lægemidler, som er CYP3A4-substrater

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) er en stærk hæmmer af CYP3A og øger plasmakonzentrationerne af lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A. Samtidig administration af nirmatrelvir/ritonavir med lægemidler, hvis clearance er stærkt afhængig af CYP3A, og for hvilke forhøjede plasmakonzentrationer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hændelser, er derfor kontraindiceret (se tabel 3). Samtidig administration af andre CYP3A4-substrater, der kan medføre potentielt signifikant interaktion (se tabel 3), bør kun overvejes, hvis fordelene opvejer risiciene.

Lægemidler, som er CYP2D6-substrater

Baseret på *in vitro*-forsøg har ritonavir en høj affinitet for adskillige cytochrom P450 (CYP)-isoformer og kan hæmme oxidation i følgende aftagende rækkefølge: CYP3A4 > CYP2D6. Samtidig administration af Paxlovid med lægemidler, som er substrater for CYP2D6, kan øge CYP2D6-substratkonzentrationen.

Lægemidler, som er P-glykoproteinsubstrater

Paxlovid har desuden en høj affinitet for P-glykoprotein (P-gp) og hæmmer dette transportprotein. Forsigtighed skal derfor udvises i tilfælde af samtidig behandling. Der skal iværksættes en tæt lægemiddelovervågning for sikkerhed og virkning, og i overensstemmelse hermed kan dosis reduceres eller samtidig brug helt undgås.

Paxlovid kan inducere glukuronidering og oxidation via CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, og derved øge biotransformationen af visse lægemidler, som metaboliseres ad disse veje, og dette kan føre til nedsat systemisk eksponering for de pågældende lægemidler, hvilket kan nedsætte eller forkorte deres terapeutiske virkning.

Baseret på *in vitro*-forsøg kan nirmatrelvir potentielt hæmme MDR1 og OATP1B1 ved klinisk relevante koncentrationer.

Dedikerede lægemiddelinteraktionsforsøg udført med Paxlovid antyder, at lægemiddelinteraktionerne primært skyldes ritonavir. Derfor er lægemiddelinteraktioner, der gælder for ritonavir, også relevante for Paxlovid.

Listen over lægemidler i tabel 3 er vejledende og ikke en udtømmende liste over alle lægemidler, der er kontraindicerede eller potentielt kan interagere med nirmatrelvir/ritonavir.

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C _{max})	Klinisk rationale
Adrenerg α1-receptorantagonist	↑Alfuzosin	Forhøjede plasmakoncentrationer af alfuzosin kan medføre alvorlig hypotension og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑Tamsulosin	Tamsulosin metaboliseres i udstrakt grad, hovedsageligt af CYP3A4 og CYP2D6, som begge hæmmes af ritonavir. Undgå samtidig brug med Paxlovid.
Amfetaminderivater	↑Amfetamin	Det er sandsynligt, at ritonavir administreret ved høje doser i overensstemmelse med den tidligere anvendelse som et antiretroviralt middel vil hæmme CYP2D6, og som følge heraf forventes det at øge plasmakoncentrationerne af amfetamin og derivater heraf. Nøje overvågning af bivirkninger anbefales, når disse lægemidler administreres sammen med Paxlovid.
Analgetika	↑Buprenorphin (57 %, 77 %)	Stigninger i buprenorphins og dens aktive metabolits plasmaniveauer førte ikke til klinisk signifikante farmakodynamiske ændringer hos en gruppe af opioid-tolerante patienter. Tilpasning af buprenorphins dosis er derfor muligvis unødvendig, når de to doseres sammen.
	↑Fentanyl, ↑Oxycodon	Ritonavir hæmmer CYP3A4, og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af disse narkotiske analgetika. Hvis samtidig brug med Paxlovid er nødvendig, skal det overvejes at nedsætte dosis af disse narkotiske analgetika, samt nøje at overvåge terapeutisk virkning og bivirkninger (herunder respirationsdepression). Der henvises til de enkelte produktresuméer for yderligere oplysninger.

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemeddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
	↓Methadon (36 %, 38 %)	En øget methadondosis kan være nødvendig ved samtidig administration med ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker på grund af induktion af glukuronidering. Overvåg patienter på methadonvedligeholdelse nøje for tegn på abstinenssymptomer. Dosisjustering bør overvejes på baggrund af patientens kliniske respons på methadonbehandlingen.
	↓Morphin	Morphinkoncentrationerne kan blive nedsat som følge af induktion af glukuronidering forårsaget af samtidigt administreret ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker.
	↑Pethidin	Samtidig administration kan resultere i øgede eller forlængede opioide virkninger. Hvis samtidig brug er nødvendig, skal det overvejes at nedsætte dosis af pethidin. Overvåg for respirationsdepression og sedation.
	↓Piroxicam	Nedsat eksponering af piroxicam på grund af CYP2C9-induktion af Paxlovid.
Antianginøse lægemidler	↑Ranolazin	På grund af ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationerne af ranolazin at stige. Samtidig administration med ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Antiarytmika	↑Amiodaron ↑Flecainid	På grund af risikoen for væsentlige stigninger i eksponeringen for amiodaron eller flecainid og de dermed relaterede bivirkninger bør samtidig administration undgås, medmindre der er mulighed for en tværfaglig konsultation til at guide administrationen sikkert.
	↑Digoxin	Denne interaktion kan skyldes modifikation af P-gp-medieret digoxineffluks forårsaget af ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker. Digoxinkoncentrationen forventes at stige. Overvåg koncentrationen af digoxin, hvis dette er muligt, og digoxins sikkerhed og virkning.
	↑Disopyramid	Ritonavir kan øge plasmakoncentrationerne af disopyramid, hvilket kan resultere i en øget risiko for bivirkninger som f.eks. hjertearytmier. Der skal udvises forsigtighed, og overvågning af den terapeutiske koncentration af disopyramid anbefales hvis muligt.

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i $C_{\max}$)	Klinisk rationale
	↑Dronedaron, ↑Propafenon, ↑Kinidin	Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af dronedaron, propafenon og kinidin og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Lægemidler mod astma	↓Theophyllin (43 %, 32 %)	Øget dosering af theophyllin kan være nødvendig ved samtidig administration med ritonavir på grund af induktion af CYP1A2.
Lægemidler mod cancer	↑Abemaciclib	Serumkoncentrationerne kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A4. Samtidig administration af abemaciclib og Paxlovid bør undgås. Hvis det vurderes, at samtidig administration ikke kan undgås, henvises til abemaciclib produktresuméet for dosisjusterings-anbefalinger. Monitorér for abemaciclib-relaterede bivirkninger.
	↑Afatinib	Serumkoncentrationerne kan øges på grund af ritonavirs hæmning af brystcancer-resistensprotein (BCRP) og P-gp. Størrelsen af stigningen i AUC og $C_{\max}$ afhænger af tidspunktet for administration af ritonavir. Der skal udvises forsigtighed ved administration af afatinib sammen med Paxlovid (se produktresuméet for afatinib). Der skal monitoreres for afatinib-relaterede bivirkninger.
	↑Apalutamid	Apalutamid er en moderat til stærk CYP3A4-induktor, og dette kan føre til nedsat eksponering af nirmatrelvir/ritonavir og potentielt give et fald i virologisk respons. Derudover kan serumkoncentrationerne af apalutamid øges ved samtidig administration med ritonavir, hvilket medfører risiko for alvorlige bivirkninger, herunder krampeanfald. Samtidig administration af Paxlovid og apalutamid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑Ceritinib	Serumkoncentrationerne af ceritinib kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp. Der skal udvises forsigtighed ved administration af ceritinib sammen med Paxlovid. Se produktresuméet for ceritinib vedrørende anbefalinger for dosisjustering. Der skal monitoreres for ceritinib-relaterede bivirkninger.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastin,	Ved samtidig administration med ritonavir kan serumkoncentrationerne øges, hvilket

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemeddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
	↑Vincristin	resulterer i en potentiel øget forekomst af bivirkninger.
	↑Encorafenib ↑Ivosidenib	Serumkoncentrationerne af encorafenib eller ivosidenib kan øges ved samtidig administration med ritonavir, hvilket kan øge risikoen for toksicitet, herunder risikoen for alvorlige bivirkninger, såsom forlænget QT-interval. Undgå samtidig administration af encorafenib eller ivosidenib. Hvis fordelen vurderes at opveje risikoen, og ritonavir skal anvendes, skal patienten sikkerhedsovervåges omhyggeligt.
	Enzalutamid	Enzalutamid er en stærk CYP3A4-induktor, og dette kan føre til nedsat eksponering for Paxlovid, potentielt tab af virologisk respons og potentiel resistens. Samtidig anvendelse af enzalutamid og Paxlovid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑Fostamatinib	Samtidig administration af fostamatinib og ritonavir kan øge eksponeringen for fostamatinib-metabolit R406, hvilket medfører dosisrelaterede bivirkninger, såsom hepatotoksicitet, neutropeni, hypertension eller diarré. Se produktresuméet for fostamatinib for anbefalinger om dosisreduktion i tilfælde af sådanne hændelser.
	↑Ibrutinib	Serumkoncentrationerne af ibrutinib kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A, hvilket resulterer i øget risiko for toksicitet, inklusive risiko for tumorlysesyndrom. Samtidig administration af ibrutinib og ritonavir bør undgås. Hvis fordelen vurderes at opveje risikoen, og ritonavir skal anvendes, reduceres ibrutinib-dosis til 140 mg og patienten monitoreres nøje for toksicitet.
	↑Neratinib	Serumkoncentrationerne kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A. Samtidig administration af neratinib og Paxlovid er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, herunder hepatotoksicitet (se pkt. 4.3).
	↑Venetoclax	Serumkoncentrationerne kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A, hvilket resulterer i øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under optitreringsfasen og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3 og produktresuméet for veneto-

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
		clax). For patienter, der har afsluttet optitreringsfasen og har en stabil daglig dosis venetoclax, skal venetoclax-dosis reduceres til 100 mg eller derunder (eller med mindst 75%, hvis dosis allerede er justeret af andre årsager), når det anvendes sammen med stærke CYP3A-hæmmere.
Antikoagulantia	↑Apixaban	Kombinerede P-gp- og stærke CYP3A4-hæmmere øger niveauerne af apixaban i blodet og øger risikoen for blødning. Dosisanbefalingerne for samtidig administration af apixaban med Paxlovid afhænger af apixabandosen. Ved apixabandoser på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt reduceres apixabandosis med 50 %. Hos patienter, som allerede tager apixaban 2,5 mg to gange dagligt, skal samtidig administration med Paxlovid undgås.
	↑Dabigatran (94 %, 133 %)*	Samtidig administration af Paxlovid forventes at øge dabigatrankoncentrationer, hvilket resulterer i en øget risiko for blødning. Reducer dosis af dabigatran eller undgå samtidig brug.
	↑Rivaroxaban (153 %, 53 %)	Hæmning af CYP3A og P-gp medfører øget plasmaniveau og farmakodynamisk virkning af rivaroxaban, som kan medføre en øget risiko for blødning. Derfor bør Paxlovid ikke anvendes hos patienter, som får rivaroxaban.
	Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9 %, 9 %), ↓↔R-Warfarin (33 %)	Induktion af CYP1A2 og CYP2C9 giver lavere koncentrationer af R-warfarin, mens der kun er registreret en lille farmakokinetisk virkning i forbindelse med S-warfarin ved samtidig administration med ritonavir. Lavere koncentrationer af R-warfarin kan medføre reduceret antikoagulation, hvorfor det anbefales at monitorere antikoagulationsparametre ved samtidig administration af warfarin og ritonavir.
Antikonvulsiva	Carbamazepin*, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon	Carbamazepin nedsætter AUC og C_{max} for nirmatrelvir med henholdsvis 55 % og 43 %. Phenobarbital, phenytoin og primidon er stærke CYP3A4-induktorer, og dette kan føre til nedsat eksponering af nirmatrelvir/ritonavir og potentielt fald i virologisk respons. Samtidig administration af carbamazepin, phenobarbital, phenytoin og primidon med Paxlovid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
	↑Clonazepam	Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis af clonazepam ved samtidig administration med Paxlovid, og klinisk monitorering anbefales.
	↓Divalproex, Lamotrigin	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker inducerer oxidation via CYP2C9 og glukuronidering og forventes som følge heraf at sænke plasmakoncentrationerne af antikonvulsiva. Nøje overvågning af serumniveau og terapeutisk virkning anbefales, når disse lægemidler administreres sammen med ritonavir.
Anti-kortikosteroider	↑Ketoconazol (3,4 gange, 55 %)	Ritonavir hæmmer den CYP3A-medierede metabolisme af ketoconazol. På grund af en øget forekomst af gastrointestinale og hepatiske bivirkninger bør det overvejes at reducere dosis af ketoconazol ved samtidig administration med ritonavir.
Antidepressiva	↑Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin	Det er sandsynligt, at ritonavir administreret ved høje doser i overensstemmelse med den tidligere anvendelse som et antiretroviralt middel vil hæmme CYP2D6, og som følge heraf forventes det at øge koncentrationerne af imipramin, amitriptylin, nortriptylin, fluoxetin, paroxetin eller sertralin. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler administreres sammen med antiretrovirale doser af ritonavir.
Lægemidler mod urinsyreigt	↑Colchicin	Koncentrationerne af colchicin forventes at stige ved administration sammen med ritonavir. Der er rapporteret om livstruende og dødelige lægemiddelinteraktioner hos patienter, som blev behandlet med colchicin og ritonavir (CYP3A4- og P-gp-hæmning). Samtidig anvendelse af colchicin med Paxlovid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Direkte virkende antivirale lægemidler mod hepatitis C	↑Glecaprevir/pibrentasvir	Serumkoncentrationerne kan øges på grund af ritonavirs hæmning af P-gp, BCRP og OATP1B. Glecaprevir/pibrentasvir og Paxlovid bør ikke anvendes samtidig på grund af øget risiko for ALAT-stigninger forbundet med øget eksponering for glecaprevir.
	↑Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Serumkoncentrationerne kan øges på grund af ritonavirs hæmning af OATP1B. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
		Paxlovid frarådes. Der henvises til produktresuméet for sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for yderligere oplysninger.
Antihistaminer	↑Fexofenadin	Ritonavir kan ændre P-gp medieret fexofenadin efflux, når det doseres som en farmakokinetisk forstærker og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af fexofenadin.
	↑Loratadin	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af loratadin. Nøje overvågning af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når loratadin administreres sammen med ritonavir.
	↑Terfenadin	Forhøjede plasmakoncentrationer af terfenadin. Derved forøges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af dette lægemiddel, og samtidig administration med Paxlovid er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
hiv-lægemidler	↑Bictegravir/ ↔Emtricitabin/ ↑Tenofovir	Ritonavir kan øge plasmakoncentrationerne af bictegravir signifikant via CYP3A-hæmning. Ritonavir forventes at øge absorptionen af tenofoviralfenamid via hæmning af P-gp, hvilket øger den systemiske koncentration af tenofovir.
	↑Efavirenz (21 %)	En øget hyppighed af bivirkninger (f.eks. svimmelhed, kvalme, paræstesi) og unormale laboratorieværdier (forhøjede leverenzzymer) er observeret ved samtidig administration af efavirenz og ritonavir. For yderligere information henvises til produktresuméet for efavirenz.
	↑Maraviroc (161 %, 28 %)	Ritonavir øger serumniveauerne af maraviroc som resultat af hæmning af CYP3A. Maraviroc kan gives sammen med ritonavir for at øge eksponeringen af maraviroc. For yderligere information henvises til produktresuméet for maraviroc.
	↓Raltegravir (16 %, 1 %)	Samtidig administration af ritonavir og raltegravir resulterer i en mindre reduktion i raltegravirniveauer.
	↓Zidovudin (25 %, ND)	Ritonavir kan fremkalde glukuronidering af zidovudin, hvilket medfører let nedsatte niveauer af zidovudin. Dosisændring skulle ikke være nødvendig.

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
Antiinfektiva	↓Atovaquon	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker inducerer glukuronidering og forventes som følge heraf at nedsætte plasmakoncentrationerne af atovaquon. Nøje overvågning af serumniveauerne eller terapeutisk virkning anbefales, når atovaquon administreres sammen med ritonavir.
	↑Bedaquilin	Der er ingen tilgængelige interaktionsforsøg med ritonavir alene. Samtidig administration bør undgås på grund af risikoen for bedaquilin-relaterede bivirkninger. Hvis fordelene opvejer risikoen, skal samtidig administration af bedaquilin med ritonavir foretages med forsigtighed. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitorering af aminotransferaser anbefales (se produktresuméet for bedaquilin).
	↑Clarithromycin (77 %, 31 %), ↓14-OH clarithromycinmetabolit (100 %, 99 %)	På grund af clarithromycins brede terapeutiske vindue bør der ikke være behov for dosisreduktion hos patienter med normal nyrefunktion. Clarithromycindoser på mere end 1 g pr. dag bør ikke administreres sammen med ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker. Hos patienter med nedsat nyrefunktion bør en reduktion af clarithromycindosis overvejes: til patienter med en kreatininclearance på 30 til 60 ml/min. bør dosis reduceres med 50 % (se pkt. 4.2 for oplysninger om patienter med svært nedsat nyrefunktion).
	Delamanid	Der er ingen tilgængelige interaktionsforsøg med ritonavir alene. I et lægemiddelinteraktionsforsøg hos raske frivillige, som fik delamanid 100 mg to gange dagligt og lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt i 14 dage, øgedes eksponeringen for delamanidmetabolitten DM-6705 med 30 %. På grund af risikoen for QTc-forlængelse, der er forbundet med DM-6705, anbefales meget hyppig ekg-monitorering i hele behandlingsperioden med Paxlovid, hvis samtidig administration af delamanid med ritonavir vurderes at være nødvendigt (se pkt. 4.4 og produktresuméet for delamanid).

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C _{max})	Klinisk rationale
	↑Erythromycin, ↑Itraconazol*	Itraconazol øger AUC og C _{max} for nirmatrelvir med henholdsvis 39 % og 19 %. Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af itraconazol og erythromycin. Nøje overvågning af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når erythromycin eller itraconazol administreres sammen med ritonavir.
	↑Fusidinsyre (administreret systemisk)	På grund af risikoen for en væsentlig stigning i eksponeringen for fusidinsyre (administreret systemisk) og de dermed relaterede bivirkninger bør samtidig administration undgås, medmindre der er mulighed for en tværfaglig konsultation til at guide administrationen sikkert.
	↑Rifabutin (4 gange, 2,5 gange), ↑25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutinmetabolit (38 gange, 16 gange)	En øgning i eksponering for rifabutin forventes som følge af ritonavirs hæmning af CYP3A4. Af sikkerhedshensyn anbefales en tværfaglig konsultation for at guide samtidig administration og et eventuelt behov for at reducere rifabutindosis sikkert.
	Rifampicin, Rifapentin	Rifampicin og rifapentin er stærke CYP3A4-induktorer, og dette kan føre til nedsat eksponering for nirmatrelvir/ritonavir, potentielt give et fald i virologisk respons og mulig resistens. Samtidig anvendelse af rifampicin eller rifapentin med Paxlovid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	Sulfamethoxazol/trimethoprim	Dosisændring af sulfamethoxazol/trimethoprim under samtidig behandling med ritonavir skulle ikke være nødvendig.
	↓Voriconazol (39 %, 24 %)	Samtidig anvendelse af voriconazol og ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker bør undgås, medmindre en vurdering af benefit/risk-forholdet for patienten berettiger brugen af voriconazol.
Antiparasitært lægemiddel	↓Albendazol	Der kan forekomme signifikant reduktion i plasmakoncentrationen af albendazol og dets aktive metabolit på grund af induktion af ritonavir med risiko for nedsat effekt af albendazol. Klinisk overvågning af terapeutisk respons og mulig justering af albendazoldoseringen under behandling med Paxlovid og efter seponering anbefales.

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
Antipsykotika	↑Clozapin	På grund af risikoen for en stigning i eksponeringen for clozapin og de dermed relaterede bivirkninger bør samtidig administration undgås, medmindre der er mulighed for en tværfaglig konsultation til at guide administrationen sikkert.
	↑Haloperidol, ↑Risperidon, ↑Thioridazin	Det er sandsynligt, at ritonavir hæmmer CYP2D6 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af haloperidol, risperidon og thioridazin. Nøje overvågning af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler administreres samtidigt med ritonavir i antiretrovirale doser.
	↑Lurasidon	På grund af ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationerne af lurasidon at stige. Samtidig administration med lurasidon er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑Pimozid	Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af pimozid og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑Quetiapin	På grund af ritonavirs hæmning af CYP3A forventes koncentrationerne af quetiapin at stige. Samtidig administration af Paxlovid og quetiapin er kontraindiceret, idet quetiapin-relateret toksicitet kan øges (se pkt. 4.3).
Midler mod benign prostatahyperplasi	↑Silodosin	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af risikoen for postural hypotension (se pkt. 4.3).
β ₂ -agonist (langtidsvirkende)	↑Salmeterol	Ritonavir hæmmer CYP3A4, og som følge heraf forventes der en udtalt stigning i plasmakoncentrationerne af salmeterol, hvilket resulterer i en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger associeret med salmeterol, herunder QT-forlængelse, palpitationer og sinustakykardi. Undgå derfor samtidig brug med Paxlovid.
Calciumantagonister	↑Amlodipin, ↑Diltiazem, ↑Felodipin, ↑Nicardipin, ↑Nifedipin, ↑Verapamil	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt middel hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af calciumantagonister. Der bør rådføres med en multidisciplinær gruppe for at få vejledning til den bedste måde at håndtere lægemiddelinteraktionen på ved dosisreduktion eller endog midlertidig seponering af calciumantagonister ved samtidig

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
		administration med Paxlovid. I tilfælde af samtidig administration skal patienter desuden overvåges nøje for terapeutisk effekt og bivirkninger ved samtidig administration. Der henvises til de individuelle produktresuméer for calciumantagonister for yderligere oplysninger.
	↑Lercanidipin	På grund af risikoen for en signifikant stigning i eksponeringen for lercanidipin og dermed relaterede bivirkninger bør samtidig administration undgås, medmindre der er mulighed for en tværfaglig konsultation til at guide administrationen sikkert.
Kardiovaskulære midler	↑Aliskiren	Undgå samtidig brug med Paxlovid.
	↑Cilostazol	Dosisjustering af cilostazol anbefales. Der henvises til produktresuméet for cilostazol for yderligere oplysninger.
	Clopidogrel	Samtidig administration med clopidogrel kan nedsætte niveauerne af clopidogrels aktive metabolit. Undgå samtidig brug med Paxlovid.
	↑Eplerenon	Samtidig administration med eplerenon er kontraindiceret på grund af risikoen for hyperkaliæmi (se pkt. 4.3).
	↑Ivabradin	Samtidig administration med ivabradin er kontraindiceret på grund af risikoen for bradykardi eller ledningsforstyrrelser (se pkt. 4.3).
	↑Ticagrelor	På grund af risikoen for en væsentlig stigning i eksponeringen for ticagrelor og de dermed relaterede bivirkninger bør samtidig administration undgås, medmindre der er mulighed for en tværfaglig konsultation til at guide administrationen sikkert.
Cystisk fibrose transmembran konduktansregulator-potentiatorer	↑Elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor, ↑Ivacaftor, ↑Tezacaftor/ivacaftor	Dosis nedsættes ved samtidig administration med Paxlovid. Der henvises til de individuelle produktresuméer for yderligere oplysninger.
	Lumacaftor/ivacaftor	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af potentielt tab af virologisk respons og mulig resistens (se pkt. 4.3).
Hæmmere af dipeptidylpeptidase 4 (DPP4)	↑Saxagliptin	Dosisjustering af saxagliptin til 2,5 mg en gang dagligt anbefales.
Endothelin-antagonister	↑Bosentan	Samtidig administration af bosentan og ritonavir medførte en øgning i bosentans maksimum <i>steady state</i> koncentrationer

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
		(C_{max}) og arealet under kurven (AUC). Samtidig anvendelse med Paxlovid skal undgås. Se produktresuméet for bosentan for yderligere oplysninger.
	↑Riociguat	Serumkoncentrationerne kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp. Riociguat og Paxlovid bør ikke anvendes samtidig (se produktresuméet for riociguat).
Sekalealkaloider	↑Dihydroergotamin, ↑Ergonovin, ↑Ergotamin, ↑Methylegonovin	Samtidig administration med ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af ergotaminderivater og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Peristaltikfremmende middel	↑ Cisaprid	Forhøjede plasmakoncentrationer af cisaprid. Derved forøges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af dette lægemiddel, og samtidig administration med Paxlovid er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Naturlægemidler	Prikbladet perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	På grund af risikoen for nedsatte plasmakoncentrationer og reduceret klinisk effekt af nirmatrelvir og ritonavir er samtidig administration af Paxlovid og naturlægemidler, som indeholder prikbladet perikon (<i>Hypericum perforatum</i>), kontraindiceret (se pkt. 4.3).
HMG-CoA-reduktasehæmmere	↑Lovastatin, Simvastatin	HMG-CoA-reduktasehæmmere, som i høj grad er afhængige af CYP3A-metabolisme, f.eks. lovastatin og simvastatin, forventes at få markant øgede plasmakoncentrationer ved samtidig administration af ritonavir ved høje doser i overensstemmelse med den tidligere anvendelse som et antiretroviralt middel eller som en farmakokinetisk forstærker. Da øgede koncentrationer af lovastatin og simvastatin kan prædisponere patienter for myopati, herunder rhabdomyolyse, er kombinationen af disse lægemidler med ritonavir kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑Atorvastatin, Rosuvastatin (31 %, 112 %)*	Atorvastatin er mindre afhængig af CYP3A med hensyn til metabolisme. Elimination af rosuvastatin er ikke afhængig af CYP3A. Der er imidlertid rapporteret om en stigning af rosuvastatin eksponering med samtidig administration af ritonavir. Mekanismen bag denne interaktion er ikke klarlagt, men kan være resultatet af transporterhæmning. Når de anvendes sammen med ritonavir doseret

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
		som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt middel, bør den lavest mulige dosis af atorvastatin eller rosuvastatin administreres.
	↑Fluvastatin, Pravastatin	Pravastatins og fluvastatins metabolisme er ikke afhængig af CYP3A, men deres eksponering kan blive forøget som følge af transporterhæmning. Overvej at seponere pravastatin og fluvastatin midlertidigt under behandlingen med Paxlovid.
Hormonelle kontraceptiva	↓Ethinylestradiol (40 %, 32 %)	På grund af nedsættelse af ethinylestradiol-koncentrationerne bør barrieremetoder eller andre ikke-hormonelle antikonceptionsmidler overvejes ved samtidig anvendelse af Paxlovid og indtil kvinden har haft én menstruationscyklus efter seponering af Paxlovid. Ritonavir vil sandsynligvis ændre den uterine blødningsprofil og nedsætte virkningen af antikonceptionsmidler, som indeholder estradiol.
Immunsuppressiva	↑Voclosporin	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af risikoen for akut og/eller kronisk nefrotoksicitet (se pkt. 4.3).
Immunsuppressiva	Calcineurinhæmmere: ↑Ciclosporin, ↑Tacrolimus mTOR-hæmmere: ↑Everolimus, ↑Sirolimus	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus . Samtidig administration bør kun overvejes ved tæt og regelmæssig overvågning af koncentrationerne af det immunsuppressive lægemiddel i blodet for at reducere dosis af det immunsuppressive lægemiddel i overensstemmelse med de seneste retningslinjer og for at undgå overeksponering og deraf øget forekomst af alvorlige bivirkninger pga. immunsuppressiv behandling. Det er vigtigt, at der foretages tæt og regelmæssig overvågning, ikke kun under samtidig administration med Paxlovid, men også fortsættes efter behandling med Paxlovid. For at håndtere lægemiddelinteraktionen, anbefales det overordnet, at der skal rådføres med en multidisciplinær gruppe for at håndtere kompleksiteten af samtidig administration (se pkt. 4.4).

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemeddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
Hæmmere af Januskinase (JAK)	↑Tofacitinib	Dosisjustering af tofacitinib anbefales. Der henvises til produktresuméet for tofacitinib for yderligere oplysninger.
	↑Upadacitinib	Dosisanbefalingerne for samtidig administration af upadacitinib med Paxlovid afhænger af indikationen for upadacitinib. Der henvises til produktresuméet for upadacitinib for yderligere oplysninger.
Lipidmodificerende midler	↑Lomitapid	CYP3A4-hæmmere øger lomitapids eksponering og stærke hæmmere øger eksponeringen cirka 27 gange. På grund af ritonavirs CYP3A hæmning forventes koncentrationerne af lomitapid at stige. Samtidig administration af Paxlovid med lomitapid er kontraindiceret (se produktresuméet for lomitapid) (se pkt. 4.3).
Lægemidler mod migræne	↑Eletriptan	Samtidig administration af eletriptan inden for mindst 72 timer efter Paxlovid er kontraindiceret på grund af risikoen for alvorlige bivirkninger, herunder kardiovaskulære og cerebrovaskulære hændelser (se pkt. 4.3).
	↑Rimegepant	Undgå samtidig brug med Paxlovid.
Mineralokortikoid-receptorantagonister	↑Finerenon	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af risikoen for alvorlige bivirkninger, herunder hyperkaliæmi, hypotension og hyponatriæmi (se pkt. 4.3).
Muskarinreceptor-antagonister	↑Darifenacin	På grund af risikoen for en væsentlig stigning i eksponeringen for darifenacin og de dermed relaterede bivirkninger bør samtidig administration undgås, medmindre der er mulighed for en tværfaglig konsultation til at guide administrationen sikkert.
	↑Solifenacin	På grund af risikoen for en væsentlig stigning i eksponeringen for solifenacin og de dermed relaterede bivirkninger bør samtidig administration undgås, medmindre der er mulighed for en tværfaglig konsultation til at guide administrationen sikkert.
Neuropsykiatriske midler	↑Aripiprazol, ↑Brexpiprazol	Dosisjustering af aripiprazol og brexpiprazol anbefales. Der henvises til produktresuméet for aripiprazol eller brexpiprazol for yderligere oplysninger.
	↑Cariprazin	Samtidig administration er kontraindiceret som følge af øget plasmaeksponering for cariprazin og dets aktive metabolitter (se pkt. 4.3).

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
Opioidantagonister	↑Naloxegol	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af risikoen for opioidabstinenssymptomer (se pkt. 4.3).
Phosphodiesterase-hæmmere (PDE5-hæmmere)	↑Avanafil (13 gange, 2,4 gange), ↑Sildenafil (11 gange, 4 gange), ↑Tadalafil (124 %, ↔), ↑Vardenafil (49 gange, 13 gange)	Samtidig administration af avanafil, sildenafil, tadalafil, og vardenafil med Paxlovid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Sedativa/hypnotika	↑Alprazolam (2,5 gange, ↔)	Metabolismen af alprazolam blev hæmmet efter introduktion af ritonavir. Der skal udvises forsigtighed i de første mange dage, når alprazolam administreres sammen med ritonavir ved høje doser i overensstemmelse med den tidligere anvendelse som et antiretroviralt middel eller som en farmakokinetisk forstærker, inden induktion af alprazolammetabolismen er indtruffet.
	↑Buspiron	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt middel hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af buspiron. Nøje overvågning af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når buspiron administreres sammen med ritonavir.
	↑Clorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam	Samtidig administration af ritonavir medfører sandsynligvis forhøjede plasmakoncentrationer af clorazepat, diazepam, estazolam, og flurazepam og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑Oral midazolam (1330 %, 268 %)* og parenteral midazolam	Midazolam metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4. Samtidig administration af Paxlovid kan forårsage en stor stigning i koncentrationerne af midazolam. Plasmakoncentrationerne af midazolam forventes at være signifikant højere, når midazolam gives oralt. Derfor er samtidig administration af Paxlovid med oralt administreret midazolam kontraindiceret (se pkt. 4.3), hvorimod der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Paxlovid og parenteral midazolam. Data fra samtidig anvendelse af parenteral midazolam med andre proteasehæmmere tyder på en mulig stigning på 3–4 gange i plasmaniveauerne for midazolam. Hvis Paxlovid administreres samtidig med parenteral midazolam, bør det gøres på en intensivafdeling (ICU) eller under lignende

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C _{max})	Klinisk rationale
		forhold, der sikrer tæt klinisk monitorering og passende medicinsk behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, specielt hvis der administreres mere end en enkelt dosis midazolam.
	↑Triazolam (> 20 gange, 87 %)	Samtidig administration af ritonavir medfører sandsynligvis forhøjede plasma-koncentrationer af triazolam og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Sovemidler	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem og ritonavir kan administreres samtidigt under nøje overvågning med hensyn til forstærkede sedative virkninger.
Lægemiddel til rygeophør	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion metaboliseres hovedsageligt af CYP2B6. Samtidig administration af bupropion og gentagne doser af ritonavir forventes at nedsætte bupropion-niveauer. Disse effekter menes at repræsentere induktion af bupropion metabolisme. Den anbefalede dosis af bupropion skal dog ikke overskrides, idet ritonavir også har vist sig at hæmme CYP2B6 <i>in vitro</i> . I modsætning til langvarig administration af ritonavir var der ingen signifikant interaktion med bupropion efter kortvarig administration af lave doser af ritonavir (200 mg 2 gange dagligt i 2 dage), hvilket tyder på, at reduktion af bupropion-koncentrationer kan begynde adskillige dage efter initiering af samtidig administration af ritonavir.
Steroider	Budesonid, Inhaleret, injiceret eller intranasal fluticasonpropionat, Triamcinolon	Systemiske virkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (der blev registreret et fald i plasmakortisol-niveauer på 86 %) er rapporteret hos patienter, der får ritonavir og inhaleret eller intranasal fluticasonpropionat. Lignende virkninger kan også forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres af CYP3A, f.eks. budesonid og triamcinolon. Samtidig administration af ritonavir ved høje doser i overensstemmelse med den tidligere anvendelse som et antiretroviralt middel eller som en farmakokinetisk forstærker og disse glukokortikoider bør derfor ikke anvendes, medmindre den potentielle fordel ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske

Tabel 3: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
		bivirkninger forårsaget af kortikosteroider. Det bør overvejes at reducere dosis af glukokortikoidet samtidig med tæt monitorering af lokale og systemiske bivirkninger eller at skifte til et glukokortikoid, som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). Endvidere kan det i tilfælde af behandlingsophør med glukokortikoider være nødvendigt, at nedtrapning sker gradvist over en længere periode.
	↑Dexamethason	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt middel hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af dexamethason. Nøje overvågning af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når dexamethason administreres sammen med ritonavir.
	↑Prednisolon (28%, 9%)	Nøje overvågning af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når prednisolon administreres samtidigt med ritonavir. AUC for metabolitten prednisolon steg med 37 % og 28 % efter henholdsvis 4 og 14 dage med ritonavir.
Thyreoideahormon substitutionsbehandling	Levothyroxin	Der er rapporteret postmarketingtilfælde, som tyder på en potentiel interaktion mellem levothyroxin og produkter, der indeholder ritonavir. Thyroidea-stimulerende hormon (TSH) skal som minimum monitoreres hos patienter i behandling med levothyroxin den første måned efter start og/eller afslutning på ritonavirbehandling.
Vasopressinreceptor-antagonister	↑Tolvaptan	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af risikoen for dehydrering, hypovolæmi og hyperkaliæmi (se pkt. 4.3).

Forkortelser: ALAT = alaninaminotransferase, AUC = area under the curve

* Resultater fra lægemiddelinteraktionsforsøg udført med Paxlovid (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger begrænsede humandata vedrørende virkningen af Paxlovid (nirmatrelvir og ritonavir) eller ritonavir alene på fertilitet. Hverken nirmatrelvir eller ritonavir, som er undersøgt hver for sig, påvirkede fertiliteten hos rotter (se pkt. 5.3).

Kvinder i den fertile alder

Der foreligger ingen data vedrørende anvendelse af Paxlovid hos gravide kvinder, der kan give oplysninger om den lægemiddelrelaterede risiko for misdannelser. Kvinder i den fertile alder bør undgå graviditet under behandling med dette lægemiddel og for en sikkerheds skyld bør graviditet undgås i 7 dage efter ophør af behandlingen.

Anvendelse af ritonavir kan reducere virkningen af kombinerede hormonelle kontrceptiva. Patienter, der anvender kombinerede hormonelle kontrceptiva, skal rådes til at bruge en anden sikker kontraceptionsmetode eller en yderligere barrieremetode under behandling med dette lægemiddel og indtil kvinden har haft én menstruationscyklus efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.5).

Graviditet

Der er utilstrækkelige data vedrørende anvendelse af Paxlovid til gravide kvinder.

Data fra dyreforsøg med nirmatrelvir har vist toksisk påvirkning af kaniners udvikling (lavere føtal legemsvægt) men ikke hos rotter (se pkt. 5.3).

Data fra et stort antal af kvinder, der er blevet eksponeret for ritonavir under graviditet, tyder ikke på øget forekomst af medfødte misdannelser sammenlignet med den forekomst, der er observeret i populationsbaserede overvågningssystemer af medfødte misdannelser.

Data fra dyreforsøg med ritonavir har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Paxlovid bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med dette lægemiddel.

Amning

Nirmatrelvir og ritonavir bliver udskilt i modermælken (se pkt. 5.2).

Der foreligger ingen data om nirmatrelvir og ritonavirs virkning på ammede nyfødte/spædbørn eller mælkeproduktionen. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal afbrydes under behandling med Paxlovid og for en sikkerheds skyld i 48 timer efter ophør med behandlingen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Paxlovid forventes ikke at have nogen virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger under behandling med Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) var dysgeusi (4,6 %), diarré (3,0 %), hovedpine (1,2 %) og opkastning (1,2 %).

Tabel med liste over bivirkninger

Produktets sikkerhedsprofil er baseret på bivirkninger indberettet fra kliniske forsøg og spontane indberetninger.

Bivirkningerne, der fremgår af tabel 4 nedenfor, er angivet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder er defineret på følgende måde: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4: Bivirkninger med Paxlovid

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed
	Sjælden	Anafylaksi
Nervesystemet	Almindelig	Dysgeusi, hovedpine
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Hypertension
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré, opkastning, kvalme
	Ikke almindelig	Abdominal smerter
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Udslæt*
	Sjælden	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, pruritus*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Sjælden	Utilpashed

* Disse bivirkninger er også manifestationer af overfølsomhedsreaktioner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Patienter med svært nedsat nyrefunktion

På baggrund af begrænsede data fra et ikke-blindet fase 1-forsøg svarede sikkerhedsprofilen for Paxlovid hos deltagere med svært nedsat nyrefunktion, herunder patienter med behov for hæmodialyse, til den sikkerhedsprofil, der er observeret i kliniske forsøg.

Pædiatrisk population

Paxlovids sikkerhed hos pædiatriske patienter blev undersøgt i et ikke-blindet fase 2/3-forsøg med en enkelt arm (se pkt. 5.1).

Forsøgsanalysens vurdering af sikkerhed omfattede 75 deltagere i alderen 6 år til under 18 år, som vejede mindst 20 kg. Den bivirkningsprofil, der blev observeret i dette forsøg, svarer til bivirkningsprofilen hos den voksne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Behandling af overdosering med Paxlovid skal bestå af almindelig understøttende behandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske tilstand. Der er ingen specifik antidot ved overdosering med dette lægemiddel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antivirale midler til systemisk anvendelse, proteasehæmmere, ATC-kode: J05AE30

Virkningsmekanisme

Nirmatrelvir er en peptidomimetisk hæmmer af SARS-CoV-2s vigtigste protease (Mpro), også omtalt som 3C-lignende protease (3CLpro) eller nsp5-protease. Hæmning af SARS-CoV-2 Mpro medfører, at proteinet ikke kan spaltes i *precursor*-polyproteiner, hvorved den virale replikation forhindres.

Ritonavir hæmmer den CYP3A-medierede metabolisering af nirmatrelvir, og øger derved plasmakoncentrationerne af nirmatrelvir.

Antiviral aktivitet

Nirmatrelvir viste antiviral aktivitet mod SARS-CoV-2-infektion af dNHBE-celler (differentierede celler fra normalt humant bronkieepitel), en primær human alveolær epitelial lungecellelinje (EC₅₀-værdi på 61,8 nM og EC₉₀-værdi på 181 nM) efter 3 dages lægemiddeleksponering.

Nirmatrelvirs antivirale aktivitet mod omikron-undervarianterne BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1, XBB.1.5, EG.5 og JN.1 blev vurderet i Vero E6-TMPRSS2-celler under tilstedeværelse af en P-gp-hæmmer. Nirmatrelvir havde en median EC₅₀-værdi på 88 nM (interval: 39-146 nM) mod omikron-undervarianterne, hvilket afspejler ændringer $\leq 1,8$ gange i EC₅₀-værdien i forhold til USA-WA1/2020-isolatet.

Derudover blev nirmatrelvirs antivirale aktivitet mod SARS CoV-2-varianterne alfa, beta, gamma, delta, lambda, my og omikron BA.1 vurderet i Vero E6 P-gp *knockout*-celler. Nirmatrelvir havde en median EC₅₀-værdi på 25 nM (interval: 16-141 nM). Beta-varianten var den mindst følsomme af de testede varianter, med en ændring på 3,7 gange i EC₅₀-værdien i forhold til USA-WA1/2020. De øvrige varianter havde ændringer $\leq 1,1$ gange i EC₅₀-værdien i forhold til USA-WA1/2020.

Antiviral resistens i cellekultur og biokemiske analyser

SARS-CoV-2 M^{pro}-rester, som potentielt kan være forbundet med nirmatrelvirresistens, er blevet identificeret ved hjælp af forskellige metoder herunder SARS-CoV-2-resistensselektion, testning af rekombinante SARS-CoV-2-vira med M^{pro}-substitutioner og biokemiske analyser med rekombinant SARS-CoV-2 M^{pro} indeholdende aminosyresubstitutioner. Tabel 5 viser M^{pro}-substitutioner og kombinationer af M^{pro}-substitutioner, som er blevet observeret i nirmatrelvirselekeret SARS-CoV-2 i cellekultur. Individuelle M^{pro}-substitutioner er anført, uanset om de forekom alene eller i kombination med andre M^{pro}-substitutioner. Bemærk, at M^{pro} S301P- og T304I-substitutionerne overlapper P6- og P3-positionerne på nsp5/nsp6-spaltningssstedet, der er placeret ved C-terminalen på M^{pro}. Substitutioner ved andre M^{pro}-spaltningsssteder er ikke blevet forbundet med nirmatrelvirresistens i cellekultur. Den kliniske betydning af disse substitutioner kendes ikke.

Tabel 5: SARS-CoV-2 M^{pro}-aminosyresubstitutioner selekteret af nirmatrelvir i cellekultur (med EC₅₀-foldændring > 5)

S144A (2,2-5,3), E166V (25-288), P252L (5,9), T304I (1,4-5,5), T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+A173V (3,1-8,9), T21I+T304I (3,0-7,9), L50F+E166V (34-175), L50F+T304I (5,9), F140L+A173V (10,1), A173V+T304I (20,2), T21+L50F+A193P+S301P (28,8), T21I+S144A+T304I (27,8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28,5), T21I+A173V+T304I (15), L50F+F140L+L167F+T304I (54,7)
--

De fleste af de identificerede enkelte og visse dobbelte M^{pro}-aminosyresubstitutioner, som reducerede følsomheden af SARS-CoV-2 over for nirmatrelvir, resulterede i en < 5-foldændring af EC₅₀-værdierne sammenlignet med vildtype-SARS-CoV-2. Generelt førte tredobbelte og visse dobbelte M^{pro}-aminosyresubstitutioner til > 5-foldændringer af EC₅₀-værdierne sammenlignet med vildtype. Der er behov for en bedre forståelse af den kliniske betydning af disse substitutioner.

Rebound af viral-load

Der blev observeret nasale virale RNA-rebounds på dag 10 og/eller dag 14 efter behandlingen hos en undergruppe af modtagere af Paxlovid og placebo i EPIC-HR uafhængigt af COVID-19-symptomer. Forekomsten af viral rebound i EPIC-HR sås både hos deltagere, der blev behandlet med Paxlovid, og hos ubehandlede (placebo) deltagere men med en numerisk højere forekomst i Paxlovid-armen (6,3 % vs. 4,2 %). Viral rebound og genopblussen af symptomer på COVID-19 blev ikke forbundet med progression til svær sygdom, herunder hospitalsindlæggelse, død eller resistensudvikling.

Klinisk virkning

Virkningen af Paxlovid er baseret på interimanalysen og den supplerende endelige analyse af EPIC-HR, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 2/3-forsøg med ikke-hospitalsindlagte symptomatiske voksne deltagere med en laboratoriebekræftet diagnose af SARS-CoV-2-infektion. Egnede deltagere var 18 år og derover med mindst 1 af følgende risikofaktorer for progression til alvorlig sygdom: diabetes, overvægt (BMI > 25 kg/m²), kronisk lungesygdom (herunder astma), kronisk nyresygdom, nuværende ryger, immunsupprimerende sygdom eller i immunsupprimerende behandling, kardiovaskulær sygdom, hypertension, seglcellesygdom, neuroudviklingsforstyrrelser, aktiv cancer, afhængighed af medicinsk relateret teknologi, eller deltagere var 60 år og derover uanset komorbiditeter. Deltagere med COVID-19-symptomdebut ≤ 5 dage blev inkluderet i forsøget. Personer med tidligere COVID-19-infektion eller vaccination i anamnesen blev udelukket fra forsøget.

Deltagerne blev randomiseret (1:1) til at få Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) eller placebo oralt hver 12. time i 5 dage. Det primære effektendepunkt var andelen af deltagere med COVID-19-relateret hospitalsindlæggelse eller død uanset årsag til og med dag 28. Analysen blev udført med det modificerede *intent-to-treat* (mITT)-analysesæt (alle behandlede deltagere med symptomdebut ≤ 3 dage, som ved *baseline* hverken fik eller forventedes at få terapeutisk COVID-19-behandling med mAb), mITT1-analysesættet (alle behandlede deltagere med symptomdebut ≤ 5 dage, som ved *baseline* hverken fik eller forventedes at få terapeutisk COVID-19-behandling med mAb) og mITT2-analysesættet (alle behandlede deltagere med symptomdebut ≤ 5 dage).

I alt blev 2 113 deltagere randomiseret til at få enten Paxlovid eller placebo. Ved *baseline* var gennemsnitsalderen 45 år; hvoraf 12 % af deltagere var i alderen 65 år og derover (3 % var i alderen 75 år og derover); 51 % var mænd; 71 % var hvide, 4 % var sorte eller afroamerikanere, 15 % var asiater og 41 % var latinamerikanere. 67 % af deltagere havde symptomdebut ≤ 3 dage før starten af forsøgsbehandlingen; 80 % havde et BMI ≥ 25 kg/m² (36 % havde et BMI ≥ 30 kg/m²); 11 % havde diabetes mellitus; mindre end 1 % af forsøgspopulationen havde en immundefekt, 49 % af deltagere var serologisk negative ved *baseline* og 49 % var serologisk positive. Den gennemsnitlige (SD) virale load ved *baseline* var 4,71 log₁₀ kopier/ml (2,89). 27 % af deltagere havde ved *baseline* en viral-load på > 10⁷ (kopier/ml). 6,0 % af deltagere enten fik eller forventedes at få terapeutisk COVID-19-behandling med mAb på tidspunktet for randomisering og blev udeladt fra mITT- og mITT1-analyserne. Den primære SARS-CoV-2 variant i begge behandlingsarme var delta (99 %), hovedsagligt clade 21J.

Demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var afstemt mellem Paxlovid- og placebogruppen.

Bestemmelse af primær effekt var baseret på en planlagt interimanalyse med 754 deltagere i mITT-populationen. Den estimerede risikoreduktion var -6,5 % med et ikke-justeret 95 % CI på (-9,3 %, -3,7 %) og et 95 % CI på (-10,92 %, -2,09 %), når der blev korigeret for multiplicitet. Den 2-sidede p-værdi var < 0,0001 med et 2-sidet signifikansniveau på 0,002.

Tabel 6 viser resultaterne af det primære endepunkt i mITT1-analysepopulationen for det fulde datasæt efter den endelige afslutning af forsøget.

Tabel 6: Effektdata hos ikke-hospitalsindlagte voksne med COVID-19 doseret inden for 5 dage efter symptomdebut, som ikke fik COVID-19-behandling med mAb ved baseline (mITT1-analysesæt^b)

	Paxlovid (N = 977)	Placebo (N = 989)
COVID-19-relateret hospitalsindlæggelse eller død uanset årsag til og med dag 28		
n (%)	9 (0,9 %)	64 (6,5 %)
Reduktion i forhold til placebo ^a (95% CI), %	-5,64 (-7,31; -3,97)	
p-værdi	< 0,0001	
Mortalitet uanset årsag til og med dag 28, %	0	12 (1,2 %)

Forkortelser: CI = Konfidensinterval; COVID-19 = Coronavirussygdom 2019; mAb = monoklonalt antistof; mITT1 = modificeret *intent-to-treat* 1 (alle deltagere, der blev randomiseret til forsøgslægemiddel, og som tog mindst 1 dosis forsøgslægemiddel, med mindst 1 besøg efter baseline indtil dag 28, og som ved baseline hverken fik eller forventedes at få terapeutisk COVID-19-behandling med mAb, og som blev behandlet ≤ 5 dage efter COVID-19-symptomdebut).

- Den estimerede kumulative andel af deltagere, som blev indlagt på hospital eller døde til og med dag 28, blev beregnet for hver behandlingsgruppe vha. Kaplan-Meier-metoden, hvor deltagere, som ikke blev indlagt på hospitalet eller døde til og med dag 28, blev censoreret på tidspunktet for ophør i forsøget.
- Data-analysesættet blev opdateret efter post-hoc fjernelse af data for 133 deltagere på grund af GCP kvalitetsproblemer.

Den estimerede risikoreduktion var -6,1 % med 95 % CI på (-8,2 %; -4,1 %) hos deltagere doseret inden for 3 dage efter symptomsdebut og -4,6 % med 95 % CI på (-7,4 %, -1,8 %) i mITT1 undergruppen af deltagere doseret > 3 dage efter symptomsdebut.

Der blev observeret konsistente resultater i de endelige mITT- og mITT2-analysepopulationer. I alt 1 318 deltagere blev inkluderet i mITT-analysepopulationen. Eventraterne var 5/671 (0,75 %) i Paxlovid-gruppen og 44/647 (6,80 %) i placebogruppen.

Tabel 7: Progression af COVID-19 (hospitalsindlæggelse eller død) til og med dag 28 hos symptomatiske voksne med øget risiko for progression til alvorlig sygdom; mITT1-analysesæt

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Antal patienter	N = 977	N = 989
Serologisk negative	n = 475	n = 497
Patienter med hospitalsindlæggelse eller død ^a (%)	8 (1,7 %)	56 (11,3 %)
Estimeret andel over 28 dage [95 % CI], %	1,72 (0,86; 3,40)	11,50 (8,97; 14,68)
Estimeret reduktion i forhold til placebo (95 % CI)	-9,79 (-12,86; -6,72)	
Serologisk positive	n = 490	n = 479
Patienter med hospitalsindlæggelse eller død ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,7 %)
Estimeret andel over 28 dage [95 % CI], %	0,20 (0,03; 1,44)	1,68 (0,84; 3,33)
Estimeret reduktion i forhold til placebo (95 % CI)	-1,5 (-2,70; -0,25)	

Forkortelser: CI = konfidensinterval; COVID-19 = Coronavirussygdom 2019; mITT1 = modificeret *intent-to-treat* 1. (alle deltagere, der blev randomiseret til forsøgslægemiddel, og som tog mindst 1 dosis forsøgslægemiddel, og som ved baseline hverken fik eller forventedes at få terapeutisk COVID-19-behandling med monoklonale antistoffer, og som blev behandlet ≤ 5 dage efter COVID-19-symptomdebut). Seropositivitet blev defineret, hvis resultaterne var positive i en serologisk immunanalyse, som var specifik for værtsantistoffer mod enten S- eller N-virusproteiner.

Tabel 7: Progression af COVID-19 (hospitalsindlæggelse eller død) til og med dag 28 hos symptomatiske voksne med øget risiko for progression til alvorlig sygdom; mITT1-analysesæt

Forskellen mellem andelen i de 2 behandlingsgrupper og dens 95 % konfidensinterval baseret på normal approximation af dataene præsenteres.

a. COVID-19-relateret hospitalsindlæggelse eller død uanset årsag.

Effektdata for mITT1 var konsistente på tværs af undergrupper af deltagere, herunder alder (≥ 65 år), BMI (BMI > 25 og BMI > 30) og diabetes.

Post-hoc undergruppeanalyse hos svært immunkompromitterede forsøgsparticipanter

Der er udført en post-hoc undergruppeanalyse hos svært immunkompromitterede forsøgsparticipanter (f.eks. aktive hæmatologiske maligniteter, hæmatopoietisk stamcelletransplantation, CAR-T-celleterapi eller B-celle-depleterende terapier), og den er udledt af forsøget EPIC-IC (C4671034) med immunkompromitterede forsøgsparticipanter. Hos forsøgsparticipanter, som var svært immunkompromitterede, var mediantiden til opnåelse af nasopharyngeal-podet SARS-CoV-2 RNA $< \text{LLOQ}$ (nedre kvantificeringsgrænse) numerisk længere i gruppen med 5 dages behandling (28 dage) sammenlignet med gruppen med 10 dages behandling (13 dage) og gruppen med 15 dages behandling (15 dage). Andelen af forsøgsparticipanter med både en positiv SARS-CoV-2-antigen test (hurtigtest) og et hvilket som helst selvrapporteret targeteret symptom på COVID-19 fra dag 15 til og med dag 44 var henholdsvis 33,3 % (6 ud af 18 forsøgsparticipanter), 6,3 % (1 ud af 16 forsøgsparticipanter) og 0 % (0 ud af 16 forsøgsparticipanter) i grupperne med 5, 10 og 15 dages behandling med nirmatrelvir/ritonavir. Incidensen af viral RNA-*rebound* observeret hos de svært immunkompromitterede forsøgsparticipanter var henholdsvis 25 % (5 ud af 20 forsøgsparticipanter), 0 % (0 ud af 17 forsøgsparticipanter) og 5 % (1 ud af 20 forsøgsparticipanter) i grupperne med 5, 10 og 15 dages behandling med Paxlovid.

Pædiatrisk population

Paxlovid blev evalueret i et ikke-blindet fase 2/3-forsøg med en enkelt arm (EPIC-PEDS, C4671026), som undersøgte sikkerhed, tolerabilitet, farmakokinetik og virkning hos ikke-hospitalsindlagte symptomatiske pædiatriske forsøgsparticipanter med bekræftet COVID-19, som havde risiko for at progredierte til alvorlig sygdom. Der foreligger data fra 75 forsøgsparticipanter i alderen 6 år til under 18 år, som vejede mindst 20 kg, og som fik Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg eller 300 mg/100 mg) oralt hver 12. time i 5 dage. De hyppigst rapporterede risikofaktorer ved *baseline* for progression til alvorlig sygdom var overvægt (49 %) og kronisk lungesygdom (40 %).

Virkning hos pædiatriske patienter er baseret på matchende eksponering hos voksne patienter med COVID-19.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne fra forsøg med Paxlovid i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i behandling for COVID-19 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af nirmatrelvir/ritonavir er blevet undersøgt hos raske forsøgsparticipanter og hos deltagere med let til moderat COVID-19.

Ritonavir administreres sammen med nirmatrelvir som en farmakokinetisk forstærker, hvilket resulterer i højere systemiske koncentrationer og længere halveringstid af nirmatrelvir.

Ved gentagne doser nirmatrelvir/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg og 500 mg/100 mg, administreret 2 gange dagligt, synes stigningen i systemisk eksponering ved *steady-state* at være mindre end dosisproportional. Ved flergangsdosering over 10 dage blev *steady-state* opnået på dag 2 med cirka 2-foldig akkumulering. Systemiske eksponeringer på dag 5 svarede til dag 10 for alle doser.

Absorption

Efter oral administration af nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg, som enkelt dosis, var den geometriske gennemsnitlige $C_{\max}$ af nirmatrelvir og AUC_{inf} ved *steady-state* henholdsvis 2,21 µg/ml og 23,01 µg*t/ml. Den mediane tid til $C_{\max}$ ($T_{\max}$) var 3,00 timer. Den aritmetiske gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid var 6,1 timer.

Efter oral administration af nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg, som enkelt dosis, var den geometriske gennemsnitlige $C_{\max}$ af ritonavir og AUC_{inf} henholdsvis 0,36 µg/ml og 3,60 µg*t/ml. Den mediane tid til $C_{\max}$ ($T_{\max}$) var 3,98 timer. Den aritmetiske gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid var 6,1 timer.

Virkning af føde på oral absorption

Dosering sammen med et måltid med et højt fedtindhold øgede eksponeringen for nirmatrelvir (ca. 61 % stigning i gennemsnitlig $C_{\max}$ og 20 % stigning i gennemsnitlig AUC_{last}) i forhold til fastende tilstande efter administration af 300 mg nirmatrelvir (2 × 150 mg)/100 mg ritonavir tabletter.

Fordeling

Proteinbindingen af nirmatrelvir i humant plasma er ca. 69 %.

Proteinbindingen af ritonavir i humant plasma er ca. 98-99 %.

Biotransformation

In vitro-forsøg til vurdering af nirmatrelvir uden samtidig ritonavir tyder på, at nirmatrelvir primært metaboliseres af cytochrom P450 (CYP) 3A4. Administration af nirmatrelvir sammen med ritonavir hæmmer imidlertid metabolismen af nirmatrelvir. Det eneste observerede lægemiddelrelaterede stof i plasma var uændret nirmatrelvir. Der blev observeret ubetydelige, oxidative metabolitter i fæces og urin.

In vitro-forsøg, der anvendte humane levermikrosomer, har vist, at CYP3A er den isoform, der primært er involveret i ritonavir-metabolisme, selvom CYP2D6 også bidrager til dannelsen af oxidationsmetabolit M-2.

Elimination

Den primære elimineringsvej for nirmatrelvir ved administration sammen med ritonavir var udskillelse gennem nyrerne af intakt lægemiddel. Ca. 49,6 % og 35,3 % af den administrerede dosis af nirmatrelvir 300 mg blev genfundet i henholdsvis urin og fæces. Nirmatrelvir var det overvejende lægemiddelrelaterede stof med små mængder af metabolitter, der opstod fra hydrolysereaktioner i ekskret. Det eneste kvantificerbare lægemiddelrelaterede stof i plasma var uændret nirmatrelvir.

Humane forsøg med radioaktivt mærket ritonavir har vist, at elimination af ritonavir hovedsageligt sker via lever- og galdesystemet. Ca. 86 % af den radioaktive mærkning blev genfundet i fæces, hvoraf en del anses for at være uabsorberet ritonavir.

Specifikke populationer

Pædiatrisk population

Nirmatrelvirs farmakokinetik efter dosering af nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg eller 300 mg/100 mg 2 gange om dagen er blevet undersøgt hos 68 pædiatriske deltagere i alderen 6 år og derover, som vejede mindst 20 kg (se pkt. 5.1).

Populationsfarmakokinetiske analyser og modelbaseret simulering viste, at nirmatrelvir/ritonavirs farmakokinetik hos pædiatriske deltagere i alderen 6 år og derover, som vejede mindst 20 kg, svarede til farmakokinetikken hos voksne deltagere, efter at der var taget højde for vægtforskelle (tabel 8), med

henholdsvis 1,2, 1,4 og 1,7 gange højere værdier for $C_{\max}$, AUC_{τ} og $C_{\min}$. De anbefalede doseringsregimer for pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover, som vejer mindst 20 kg, medfører ingen klinisk relevante forskelle i systemisk eksponering i forhold til den, der ses hos voksne, som får nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg 2 gange om dagen i 5 dage (se pkt. 4.2).

Tabel 8: Farmakokinetiske parametre for nirmatrelvir på dag 5 estimeret vha. populationsfarmakokinetisk modellering efter administration af anbefalede doseringsregimer for nirmatrelvir/ritonavir til pædiatriske patienter^b

Patientpopulation	Pædiatrisk dosis	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$) ^a	AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$) ^{a,c}	$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$) ^a
Pædiatriske deltagere i alderen ≥ 6 år, som vejede ≥ 40 kg	300 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir 2 gange om dagen i 5 dage	4,31 (2,88; 6,40)	36,3 (22,5; 58,3)	1,62 (0,71; 3,48)
Pædiatriske deltagere i alderen ≥ 6 år, som vejede ≥ 20 til < 40 kg	150 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir 2 gange om dagen i 5 dage	4,11 (2,76; 6,15)	34,1 (21,0; 55,3)	1,47 (0,61; 3,19)

Forkortelser: $C_{\max}$ = forventet højeste koncentration, $C_{\min}$ = forventet laveste koncentration (C_{trough}).

a. Data præsenteret som geometrisk middelværdi (10. og 90. percentilerne).

b. De præsenterede data blev genereret vha. en populationsfarmakokinetisk analysemodel (voksne fase 1 + pædiatriske patienter) med simulation af 10.000 virtuelle deltagere i hver gruppe.

c. AUC_{τ} = forventet areal under plasmakonzentrations-tidsprofilen fra tiden 0 til 12 timer for dosering 2 gange om dagen.

Der foreligger utilstrækkelige oplysninger til at kunne vurdere eksponeringen for Paxlovid hos pædiatriske patienter, som vejer under 20 kg.

Alder og køn

Farmakokinetikken af nirmatrelvir/ritonavir baseret på alder og køn er ikke blevet evalueret.

Racemæssige eller etniske grupper

Systemisk eksponering hos japanske forsøgsdeltagere var numerisk lavere, men afveg ikke i klinisk betydelig grad fra systemisk eksponering hos vestlige forsøgsdeltagere.

Nedsat nyrefunktion

Sammenlignet med raske kontrolpersoner uden nedsat nyrefunktion var $C_{\max}$ og AUC for nirmatrelvir hos voksne patienter med let nedsat nyrefunktion henholdsvis 30 % og 24 % højere. Hos voksne patienter med moderat nedsat nyrefunktion var værdierne henholdsvis 38 % og 87 % højere, og hos voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion var værdierne henholdsvis 48 % og 204 % højere.

Svært nedsat nyrefunktion, herunder patienter med behov for hæmodialyse

Farmakokinetikken af nirmatrelvir hos voksne deltagere med let til moderat COVID-19 og svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min), enten med behov for hæmodialyse ($n = 12$) eller uden behov for hæmodialyse ($n = 2$), blev evalueret efter administration af 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir 1 gang på dag 1 efterfulgt af 150 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir 1 gang dagligt på dag 2-5, dvs. i alt 5 doser.

Under en hæmodialysesession på 4 timer blev omtrent 6,9 % af nirmatrelvir-dosen cleareret via dialyse. Hæmodialyse-clearance var 1,83 l/t.

Populationsfarmakokinetiske modelbaserede simuleringer viste, at administration af 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir én gang på dag 1 efterfulgt af 150 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir 1 gang dagligt på dag 2-5 hos voksne deltagere med svært nedsat nyrefunktion resulterede i sammenlignelige eksponeringer på dag 1 og ved *steady-state* (AUC_{0-24} og $C_{\max}$) i forhold til eksponeringer observeret hos voksne deltagere med normal nyrefunktion, som fik 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir 2 gange dagligt i 5 dage.

Baseret på resultaterne af populationsfarmakokinetisk analyse med modelbaseret simulering skal dosisreduktion hos pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover, som vejer mindst 40 kg, og som har nedsat nyrefunktion, være den samme som den, der anbefales til voksne med samme grad af nedsat nyrefunktion.

Dosis hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, som vejer mindre end 40 kg, er ikke blevet fastlagt.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken af nirmatrelvir hos deltagere med moderat nedsat leverfunktion var ikke signifikant anderledes sammenlignet med raske kontrolpersoner uden nedsat leverfunktion. Justeret geometrisk middelforhold (90 % CI) for AUC_{inf} og C_{max} for nirmatrelvir ved sammenligning af moderat nedsat leverfunktion (test) og normal leverfunktion (reference) var henholdsvis 98,78 % (70,65 %; 138,12 %) og 101,96 % (74,20 %; 140,11 %).

Nirmatrelvir/ritonavir er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Ammende mødre

Efter administration af 3 doser nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg 2 gange dagligt til 8 raske ammende kvinder, efter et måltid med højt fedt- og kalorieindhold, blev både nirmatrelvir og ritonavir udskilt i modermælken. Det estimerede forhold mellem mælk og plasma for C_{max} og AUC var henholdsvis 0,27 og 0,26 for nirmatrelvir og henholdsvis 0,06 og 0,07 for ritonavir.

Interaktionsforsøg udført med nirmatrelvir/ritonavir

Den oxidative metabolisme af nirmatrelvir var primært forårsaget af CYP3A4, da nirmatrelvir blev testet alene i humane levermikrosomer. Ritonavir er en hæmmer af CYP3A og øger plasmakoncentrationerne af nirmatrelvir og andre lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A. Selvom nirmatrelvir administreres sammen med ritonavir som en farmakokinetisk forstærker, er der en potentiel mulighed for, at stærke hæmmere og induktorer kan ændre farmakokinetikken af nirmatrelvir.

Nirmatrelvir hæmmer ikke reversibelt CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, eller CYP1A2 *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. Resultaterne fra *in vitro*-forsøg har vist, at nirmatrelvir kan inducere CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Den kliniske relevans er ukendt. Baseret på *in vitro*-data, har nirmatrelvir et lavt potentiale for at hæmme BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 og OCT2. Nirmatrelvir kan potentielt hæmme MDR1 og OATP1B1 ved kliniske relevante koncentrationer.

Virkningen på farmakokinetikken af nirmatrelvir/ritonavir blev vurderet med itraconazol (CYP3A-hæmmer) og carbamazepin (CYP3A-induktor). Test/referenceforholdet for den justerede geometriske gennemsnitlige AUC_{inf} og C_{max} for nirmatrelvir var henholdsvis 44,50 % og 56,82 % efter samtidig administration af nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg og flere orale doser carbamazepin. Test/referenceforholdet for den justerede geometriske gennemsnitlige AUC_{tau} og C_{max} for nirmatrelvir var henholdsvis 138,82 % og 118,57 %, når nirmatrelvir/ritonavir blev administreret samtidig med flere doser itraconazol sammenlignet med nirmatrelvir/ritonavir administreret alene.

Nirmatrelvir/ritonavirs virkning på andre lægemidler blev vurderet med midazolam (CYP3A-substrat), dabigatran (P-gp-substrat) og rosuvastatin (OATP1B1-substrat). Test/referenceforholdet for den justerede geometriske gennemsnitlige AUC_{inf} og C_{max} for midazolam var henholdsvis 1430,02 % og 368,33 %, når midazolam blev givet samtidig med flere doser nirmatrelvir/ritonavir sammenlignet med midazolam givet alene. Test/referenceforholdet for den justerede geometriske gennemsnitlige AUC_{inf} og C_{max} for dabigatran var henholdsvis 194,47 % og 233,06 %, efter administration af dabigatran med flere doser nirmatrelvir/ritonavir sammenlignet med administration af dabigatran alene. Test/referenceforholdene for den justerede geometriske gennemsnitlige AUC_{inf} og C_{max} for

rosuvastatin var henholdsvis 131,18 % og 212,44 % efter administration af rosuvastatin med flere doser nirmatrelvir/ritonavir sammenlignet med administration af rosuvastatin alene.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført non-kliniske sikkerhedsforsøg med nirmatrelvir i kombination med ritonavir.

Nirmatrelvir

Toksicitets- og genotoksicitetsforsøg med gentagne doser viste ingen risiko som følge af nirmatrelvir. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger i undersøgelser af fertilitet, embryoføtal udvikling eller præ- og postnatal udvikling hos rotter. Et forsøg med drægtige kaniner viste en negativ indvirkning i form af nedsat føtal legemsvægt ved fravær af signifikant maternel toksicitet. Systemisk eksponering (AUC₂₄) hos kaniner med den maksimale dosis uden negativ indvirkning i form af nedsat føtal legemsvægt blev estimeret til at være ca. 3 gange højere end eksponering hos mennesker ved den anbefalede terapeutiske dosis af Paxlovid.

Der er ikke udført karcinogenicitetsforsøg med nirmatrelvir.

Ritonavir

Toksicitetsforsøg med gentagne doser af ritonavir hos dyr har påvist de vigtigste målorganer som værende lever, nethinde, thyreoidea og nyrer. Leverforandringer omfattede hepatocellulære, biliære og fagocyterende elementer og ledsagedes af en stigning i leverenzymen. Hyperplasi af nethindens pigmentepitel og nedbrydning af nethinden er forekommet i alle de forsøg, der er foretaget med ritonavir hos gnave, men er ikke set hos hunde. Ultrastrukturel evidens tyder på, at disse ændringer i nethinden kan være sekundære til fosfolipidose. Kliniske forsøg viste imidlertid ingen tegn på øjenforandringer hos mennesker forårsaget af lægemidlet. Alle thyreoidea-forandringer var reversible efter seponering af ritonavir. Kliniske undersøgelser hos mennesker har ikke påvist nogen ændring af klinisk betydning i thyreoideafunktionsundersøgelser.

Nyreforandringer, herunder tubulær degeneration, kronisk inflammation og proteinuri, er påvist hos rotter og vurderes at være forårsaget af en artsspecifik, spontan sygdom. Der er desuden ikke bemærket klinisk signifikante nyreabnormiteter i kliniske forsøg.

Genotoksicitetsforsøg viste ingen risiko som følge af ritonavir. Langtids-karcinogenicitetsforsøg med ritonavir hos mus og rotter viste et tumorigent potentiale specifikt for disse arter, men dette anses ikke for at være af relevans for mennesker. Ritonavir påvirkede ikke fertiliteten hos rotter. Toksisk påvirkning af rotters udvikling (fosterdødelighed, nedsat fostervægt, forsinket knogledannelse og ændringer i de indre organer, herunder forsinket testis decendering) fandtes hovedsaglig ved en maternelt toksisk dosis. Toksisk påvirkning af kaniners udvikling (embryonal dødelighed, fald i kuldstørrelse og nedsat fostervægt) fandtes ved en maternelt toksisk dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Nirmatrelvir filmovertrukne tabletter

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose

Lactosemonohydrat

Croscarmellosematrium

Silica, kolloid

Natriumstearylfulmarat

Filmovertræk

Hydroxypropylmethylcellulose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol/polyethylenglycol (E1521)

Rød jernoxid (E172)

Ritonavir filmovertrukne tabletter

Tabletterne

Copovidon

Sorbitanlaurat

Silica, kolloid vandfri (E551)

Calciumhydrogenphosphat

Natriumstearylfulmarat

Filmovertræk

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol/polyethylenglycol (E1521)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Talcum (E553b)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Polysorbat 80 (E433)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

OPA/Al/PVC-folieblisterkort.

Pakningsstørrelse med 5 blisterkort, som hver indeholder 4 nirmatrelvir-tabletter og 2 ritonavir-tabletter til en dosis morgen og aften (i alt 30 tabletter).

Pakningsstørrelse med 1 blisterkort, som indeholder 6 nirmatrelvir-tabletter og 5 ritonavir-tabletter til 1 dosis 1 gang dagligt (i alt 11 tabletter).

Pakningsstørrelse med 5 blisterkort, som hver indeholder 2 nirmatrelvir-tabletter og 2 ritonavir-tabletter til 1 dosis morgen og aften (i alt 20 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1625/001
EU/1/22/1625/002
EU/1/22/1625/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. januar 2022
Dato for seneste fornyelse: 28. november 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Tyskland

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene til indsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) indsende PSUR'er hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg filmovertrukne tabletter
nirmatrelvir + ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver lyserød, filmovertrukket tablet indeholder 150 mg nirmatrelvir
Hver hvid filmovertrukket tablet indeholder 100 mg ritonavir

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter (20 nirmatrelvir-tabletter + 10 ritonavir-tabletter)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Scan QR-koden for at få produktoplysninger på det nationale sprog.

URL: www.covid19oralrx.com

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1625/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

paxlovid

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PAXLOVID
nirmatrelvir 150 mg tablet
ritonavir 100 mg tablet

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg filmovertrukne tabletter
nirmatrelvir + ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver lyserød, filmovertrukket tablet indeholder 150 mg nirmatrelvir
Hver hvid filmovertrukket tablet indeholder 100 mg ritonavir

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

11 filmovertrukne tabletter (6 nirmatrelvir-tabletter + 5 ritonavir-tabletter)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Scan QR-koden for at få produktoplysninger på det nationale sprog.
URL: www.covid19oralrx.com

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1625/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

paxlovid

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PAXLOVID
nirmatrelvir 150 mg tablet
ritonavir 100 mg tablet

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Dag 1
Dosis på den første dag. Tag disse 3 tabletter sammen.

Dag 2-5
Tag disse 2 tabletter sammen.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg filmovertrukne tabletter
nirmatrelvir + ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver lyserød, filmovertrukket tablet indeholder 150 mg nirmatrelvir
Hver hvid, filmovertrukket tablet indeholder 100 mg ritonavir

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

20 filmovertrukne tabletter (10 nirmatrelvir-tabletter + 10 ritonavir-tabletter)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Scan QR-koden for at få produktoplysninger på det nationale sprog.
URL: www.covid19oralrx.com

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1625/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

paxlovid

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PAXLOVID
nirmatrelvir 150 mg tablet
ritonavir 100 mg tablet

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmoverttrukne tabletter nirmatrelvir + ritonavir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Paxlovid
3. Sådan skal du tage Paxlovid
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Paxlovid indeholder 2 aktive stoffer, nirmatrelvir og ritonavir, som er i 2 forskellige tabletter. Paxlovid er et antiviralt lægemiddel, som anvendes til behandling af voksne, børn og unge i alderen 6 år til under 18 år, som vejer mindst 20 kg, som har COVID-19, som ikke har behov for at få supplerende ilt, og som har øget risiko for at udvikle alvorlig sygdom.

COVID-19 er forårsaget af en virus, der kaldes coronavirus. Dette lægemiddel forhindrer virussen i at formere sig i cellerne, og dette forhindrer virussen i at formere sig i kroppen. Dette kan hjælpe din krop med at bekæmpe virusinfektionen og kan forhindre, at du bliver alvorligt syg.

Kontakt lægen, hvis du får det værre, eller hvis du ikke får det bedre i løbet af 5 dage.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Paxlovid

Tag ikke Paxlovid

- hvis du er allergisk over for nirmatrelvir, ritonavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Paxlovid (angivet i afsnit 6).
- hvis du tager nogen af nedenstående lægemidler. Hvis du tager Paxlovid sammen med disse lægemidler, kan du få alvorlige eller livstruende bivirkninger, eller de kan påvirke, hvordan Paxlovid virker:
 - Alfuzosin (anvendes til at behandle symptomer på forstørret prostata)
 - Ranolazin (anvendes til at behandle kroniske smerter i brystet [angina])
 - Dronedaron, propafenon, quinidin (anvendes til at behandle hjertelidelser og korrigere uregelmæssig hjerterytme)
 - Rifampicin, rifapentin (anvendes til at behandle bakterieinfektioner)

- Apalutamid, enzalutamid, neratinib, venetoclax (anvendes til at behandle kræft)
- Carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon (anvendes til at forebygge og kontrollere krampeanfald)
- Colchicin (anvendes til at behandle urinsyregigt)
- Terfenadin (anvendes til at behandle allergier)
- Cariprazin og lurasidon (anvendes til at behandle skizofreni)
- Pimozid, quetiapin (anvendes til at behandle skizofreni, bipolar lidelse, svær depression og unormale tanker eller følelser)
- Silodosin (anvendes til at behandle forstørret prostata)
- Eplerenon og ivabradin (anvendes til at behandle lidelser i hjertet og/eller blodkarrene)
- Dihydroergotamin og ergotamin (anvendes til at behandle migrænehovedpine)
- Ergonovin og methylergonovin (anvendes til at standse voldsom blødning, som kan forekomme efter en fødsel eller abort)
- Cisaprid (anvendes til at afhjælpe visse maveproblemer)
- Prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel, der anvendes til at behandle depression og angst)
- Voclosporin (anvendes til at behandle immunsygdomme)
- Lovastatin, simvastatin, lomitapid (anvendes til at sænke blodets kolesterolindhold)
- Eletriptan (anvendes til at behandle migræne)
- Lumacaftor/ivacaftor (anvendes ved cystisk fibrose)
- Finerenon (anvendes til at behandle kronisk nyresygdom i forbindelse med type 2-diabetes)
- Naloxegol (anvendes til at behandle opioid-forårsaget forstoppelse)
- Avanafil, vardenafil (anvendes til at behandle rejsningsproblemer [også kaldet impotens])
- Sildenafil, tadalafil (anvendes til at behandle rejsningsproblemer [også kaldet impotens] eller for højt blodtryk i lungepulsåren [pulmonalarteriel hypertension])
- Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam taget gennem munden (anvendes til at afhjælpe angst og/eller søvnproblemer)
- Tolvaptan, der anvendes til at behandle unormalt lavt natriumindhold i blodet (hyponatriæmi)

Advarsler og forsigtighedsregler

Allergiske reaktioner

Der kan opstå allergiske reaktioner, herunder alvorlige allergiske reaktioner (kendt som "anafylaksi") og alvorlige hudreaktioner (kendt som "toksisk epidermal nekrolyse" og "Stevens-Johnsons syndrom"), hos personer, som tager dette lægemiddel, selv efter blot 1 dosis. Hold op med at tage dette lægemiddel, og ring med det samme til din læge, hvis du får et eller flere af følgende symptomer på en allergisk reaktion:

- synkebesvær eller vejrtrækningsbesvær
- hævelse af tungen, munden og ansigtet
- fornemmelse af at struben snører sig sammen
- hæshed
- kløe
- hududslæt
- rød og smertefuld hud
- blærer og afskalning af huden
- blærer eller sår i munden eller på læberne

Leversygdom

Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft leversygdom. Der er forekommet unormale levertal, leverbetændelse (hepatitis) og gulsot hos patienter, som fik ritonavir.

Nyresygdom

Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft nyresygdom.

Højt blodtryk

Fortæl det til lægen, hvis du har højt blodtryk. Lægen kan have behov for at kontrollere dit blodtryk, før du tager dette lægemiddel, og mens du tager lægemidlet. Der har været rapporter om højt blodtryk hos personer, som tog dette lægemiddel, især hos ældre personer.

Risiko for udvikling af hiv-1-resistens

Hvis du har en ubehandlet eller ukontrolleret hiv-infektion, og du tager Paxlovid, kan det føre til, at nogle hiv-lægemidler ikke virker så godt i fremtiden.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 6 år eller til børn og unge i alderen 6 år til under 18 år, som vejer under 20 kg, da dette lægemiddel ikke er blevet undersøgt hos denne gruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Paxlovid

Der er andre lægemidler, som ikke må tages sammen med Paxlovid. Fortæl det altid til lægen/lægerne eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler:

- lægemidler, som anvendes til at behandle kræft, f.eks. afatinib, abemaciclib, ceritinib, dasatinib, encorafenib, fostamatinib, ibrutinib, ivosidenib, nilotinib, vinblastin og vincristin
- lægemidler, som anvendes til at fortynde blodet (antikoagulantia), f.eks. warfarin, rivaroxaban, dabigatran og apixaban
- lægemidler, som anvendes til at behandle krampeanfald, f.eks. divalproex, lamotrigin og clonazepam
- lægemidler, som anvendes til rygestop, f.eks. bupropion
- lægemidler, som anvendes til at behandle allergier, f.eks. fexofenadin og loratadin
- lægemidler, som anvendes til at behandle svampeinfektioner (antimykotika), f.eks. itraconazol og voriconazol
- lægemidler, som anvendes til at behandle parasitinfektioner, f.eks. albendazol
- lægemidler, som anvendes til at behandle Cushings syndrom (hvor kroppen producerer for meget cortisol), f.eks. ketoconazol-tabletter
- lægemidler, som anvendes til at behandle hiv-infektion, f.eks. efavirenz, maraviroc, raltegravir, zidovudin og bictegravir/emtricitabin/tenofovir
- lægemidler, som anvendes til at behandle infektioner (f.eks. antibiotika og midler mod mykobakterier), f.eks. atovaquon, clarithromycin, erythromycin, fusidinsyre (taget gennem munden eller intravenøst), bedaquilin, rifabutin, delamanid og sulfamethoxazol/trimethoprim
- lægemidler, som anvendes til at behandle skizofreni og unormale tanker eller følelser, f.eks. clozapin
- lægemidler, som anvendes til at behandle sinds- eller stemningsforstyrrelser, f.eks. haloperidol, risperidon og thioridazin
- lægemidler, som anvendes til at behandle for højt blodtryk i de blodkar, der forsyner lungerne, f.eks. bosentan og riociguat
- lægemidler, som anvendes til at behandle for højt blodtryk (hypertension), f.eks. amlodipin, diltiazem, felodipin, lercanidipin, nicardipin, nifedipin og verapamil
- lægemidler, som anvendes til at behandle lidelser i hjertet og/eller blodkarrene, f.eks. aliskiren, ticagrelor, cilostazol og clopidogrel
- lægemidler, som anvendes til at behandle hjertelidelser og korrigere uregelmæssig hjerterytme, f.eks. digoxin, amiodaron, flecainid og disopyramid
- lægemidler, som anvendes til at behandle cystisk fibrose, f.eks. ivacaftor, elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor og tezacaftor/ivacaftor
- lægemidler, som anvendes til at behandle diabetes, f.eks. saxagliptin
- lægemidler, som anvendes til at behandle hepatitis C-virusinfektion, f.eks. glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- lægemidler, som anvendes til at sænke blodets indhold af kolesterol, f.eks. atorvastatin, fluvastatin, pravastatin og rosuvastatin
- lægemidler, som anvendes til at behandle migræne, f.eks. rimegepant
- lægemidler, som anvendes til at behandle urininkontinens, f.eks. darifenacin og solifenacin

- lægemidler, som anvendes til at behandle psykiske lidelser, f.eks. aripiprazol og brexpiprazol
- lægemidler, som anvendes til at dæmpe immunsystemet, f.eks. ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus
- lægemidler, som anvendes til at behandle autoimmune lidelser, herunder leddegigt, psoriasisgigt eller blødende tyktarmsbetændelse, f.eks. tofacitinib og upadacitinib
- lægemidler, som anvendes til at behandle kraftige smerter, f.eks. morfin, fentanyl, oxycodon, methadon, buprenorphin, andre morfinlignende lægemidler, pethidin og piroxicam
- lægemidler, som anvendes som beroligende lægemidler, indslumringsmidler samt sovemidler, f.eks. alprazolam, buspiron og zolpidem
- lægemidler, som anvendes til at behandle visse opmærksomhedsforstyrrelser eller en søvnforstyrrelse, der kaldes narkolepsi, f.eks. amfetaminer
- steroider, herunder kortikosteroider, som anvendes til at behandle betændelse, f.eks. budesonid, dexamethason, fluticason, prednisolon og triamcinolon
- lægemidler, som anvendes til at behandle astma og andre lungerelaterede problemer som f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom [KOL], f.eks. salmeterol og theophyllin
- lægemidler, som anvendes til at behandle depression, f.eks. amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin og sertralin
- lægemidler, som anvendes som skjoldbruskkirtel-hormonerstatningsterapi, f.eks. levothyroxin
- lægemidler, som anvendes til at behandle forstørret prostata, f.eks. tamsulosin
- et hvilket som helst af disse andre specifikke lægemidler:
 - p-piller eller p-plastre, som indeholder ethinylestradiol, der anvendes som prævention
 - midazolam givet som en indsprøjtning (anvendt til sedering [en vågen men meget afslappet tilstand, hvor man er rolig eller sløv, under en medicinsk test eller procedure] eller bedøvelse)

Mange lægemidler påvirker eller påvirkes af Paxlovid. **Skriv alle dine lægemidler ned, så du har en liste, som du kan vise til lægen/lægerne og apotekspersonalet.** Begynd ikke at tage et nyt lægemiddel uden at fortælle det til lægen/lægerne. Din læge/dine læger kan fortælle dig, om det er sikkert at tage Paxlovid sammen med andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Der er ikke tilstrækkelige oplysninger til at vide, om det er sikkert at bruge Paxlovid under graviditet. Hvis du er gravid, frarådes du at tage dette lægemiddel, medmindre din kliniske tilstand kræver denne behandling. Det anbefales, at du afholder dig fra at være seksuelt aktiv eller bruger prævention, mens du tager dette lægemiddel, og for en sikkerheds skyld i 7 dage, efter du er stoppet med behandlingen. Hvis du tager hormonal prævention, anbefales det, at du anvender kondom eller en anden ikke-hormonel præventionsform, da dette lægemiddel kan nedsætte virkningen af disse præparater. Din læge vil rådgive dig, om hvor længe det er nødvendigt at justere din prævention.

Paxlovid passerer i små mængder over i modermælken. Du må ikke amme dit barn, mens du tager dette lægemiddel, og for en sikkerheds skyld i 48 timer efter du er stoppet med behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Paxlovid forventes ikke at have nogen indflydelse på evnen til at køre bil eller motorcykel og betjene maskiner.

Paxlovid indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Paxlovid indeholder natrium

Tabletterne med nirmatrelvir og ritonavir indeholder hver især mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. de er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du tage Paxlovid

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Paxlovid består af 2 lægemidler: nirmatrelvir og ritonavir.

Et behandlingsforløb varer i 5 dage.

Tabletterne skal synkes hele. Du må ikke tygge, dele eller knuse tabletterne. Dette lægemiddel kan tages med eller uden et måltid.

Anbefalet dosis

Voksne

Den anbefalede dosis er **2** lyserøde nirmatrelvir-tabletter sammen med **1** hvid ritonavir-tablet taget gennem munden hver 12. time (om morgenen og om aftenen).

Børn og unge i alderen 6 år til under 18 år

- Vægt mindst 20 kg til under 40 kg:

Den anbefalede dosis er **1** lyserød nirmatrelvir-tablet sammen med **1** hvid ritonavir-tablet taget gennem munden hver 12. time (om morgenen og om aftenen).

- Vægt mindst 40 kg:

Den anbefalede dosis er **2** lyserøde nirmatrelvir-tabletter sammen med **1** hvid ritonavir-tablet taget gennem munden hver 12. time (om morgenen og om aftenen).

Hvis du eller dit barn har en nyresygdom, skal dosis af Paxlovid reduceres. Tal med lægen om den passende dosis af Paxlovid.

Svær nyresygdom

Hvis du har SVÆR nyresygdom, er den anbefalede dosis **2** lyserøde nirmatrelvir-tabletter sammen med **1** hvid ritonavir-tablet taget gennem munden én gang **på dag 1** og derefter **1** lyserød nirmatrelvir-tablet sammen med **1** hvid ritonavir-tablet én gang dagligt **på dag 2-5**.

Hvis du har taget for meget Paxlovid

Hvis du har taget for meget af dette lægemiddel, skal du omgående ringe til din læge eller tage til skadestuen på det nærmeste hospital.

Hvis du har glemt at tage Paxlovid

Hvis du glemmer at tage en dosis af dette lægemiddel, men kommer i tanke om det inden for 8 timer efter det tidspunkt, hvor det normalt tages, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis der er gået mere end 8 timer, skal du ikke tage den glemte dosis, men i stedet tage den næste dosis på det normale planlagte tidspunkt. Du må ikke tage 2 doser på samme tid.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Paxlovid

Selvom du får det bedre, må du ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden at tale med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Diarré
- Opkastning
- Kvalme
- Smagsforstyrrelser (f.eks. metallisk, bitter smag i munden)
- Hovedpine

Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- Allergiske reaktioner
- Højt blodtryk
- Mavesmerter
- Muskelsmerter
- Hududslæt (er også rapporteret som symptom på allergiske reaktioner)

Sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- Alvorlig allergisk reaktion kendt som "anafylaksi" (som f.eks. hævelse af tungen, munden og ansigtet, synke- eller vejtrækningsbesvær, fornemmelse af at struben snører sig sammen eller hæshed)
- Alvorlige hudreaktioner kendt som "toksisk epidermal nekrolyse" og "Stevens-Johnsons syndrom" (som f.eks. rød og smertefuld hud, blærer og afskalning af huden, blærer eller sår i munden eller på læberne)
- Utilpashed
- Kløe (er også rapporteret som symptom på allergiske reaktioner)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller blisteren efter "EXP".

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Paxlovid indeholder:

- Aktive stoffer: nirmatrelvir og ritonavir.
 - Hver lyserød, filmovertrukket nirmatrelvir-tablet indeholder 150 mg nirmatrelvir.
 - Hver hvid, filmovertrukket ritonavir-tablet indeholder 100 mg ritonavir.
- Øvrige indholdsstoffer i nirmatrelvir-tabletten: mikrokrySTALLinsk cellulose, lactosemonohydrat (se afsnit 2, "Paxlovid indeholder lactose"), croscarmellosenatrium, kolloid silica og natriumstearylfulmarat (se afsnit 2, "Paxlovid indeholder natrium"). Filmovertrækket indeholder hydroxypropylmethylcellulose, titandioxid, macrogol/polyethylenglycol og rød jernoxid.
- Øvrige indholdsstoffer i ritonavir-tabletten: copovidon, sorbitanlaurat, kolloid vandfri silica, calciumhydrogenphosphat, natriumstearylfulmarat. Filmovertrækket indeholder hypromellose, titandioxid, macrogol/polyethylenglycol, hydroxypropylcellulose, talcum, kolloid vandfri silica og polysorbat 80.

Udseende og pakningsstørrelser

Nirmatrelvir 150 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde, ovale og præget med "PFE" på den ene side og "3CL" på den anden side.

Ritonavir 100 mg filmovertrukne tabletter er hvide til råhvide, kapselformede og præget med "H" på den ene side og "R9" på den anden side.

Paxlovid filmovertrukne tabletter fås i 5 blisterkort til daglige doser med i alt 30 tabletter eller 20 tabletter pakket i en æske.

I pakningen med 30 tabletter indeholder hvert daglige blisterkort 4 nirmatrelvir-tabletter (150 mg hver) og 2 ritonavir-tabletter (100 mg hver) med angivelse af, hvilke tabletter der skal tages morgen og aften (sol- og månesymboler).

I pakningen med 20 tabletter indeholder hvert daglige blisterkort 2 nirmatrelvir-tabletter (150 mg hver) og 2 ritonavir-tabletter (100 mg hver) med angivelse af, hvilke tabletter der skal tages morgen og aften (sol- og månesymboler).

Paxlovid filmovertrukne tabletter fås også i et blisterkort til 5 dage med i alt 11 tabletter pakket i en æske. Blisterkortet til 5 dage indeholder 6 nirmatrelvir-tabletter (150 mg hver) og 5 ritonavir-tabletter (100 mg hver) med angivelse af, hvilke tabletter der skal tages 1 gang dagligt i 5 dage.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Tyskland

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Scan koden med en mobilenhed for at se indlægssedlen på forskellige sprog.



URL: www.covid19oralrx.com

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE ANMODNING OM MARKEDSFØRINGSBESKYTTELSE I ET ÅR FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Markedsføringsbeskyttelse i et år**

CHMP gennemgik de oplysninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde indsendt, jf. artikel 14, stk. 11, i forordning (EC) nr. 726/2004, og er af den opfattelse, at den nye terapeutiske indikation giver en væsentlig klinisk fordel sammenlignet med eksisterende behandlinger. Dette er nærmere beskrevet i den europæiske offentlige vurderingsrapport.