

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmdrasjerte tablett

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver rosa filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg nirmatrelvir.  
Hver hvite filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg ritonavir.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver rosa filmdrasjerte tablett med 150 mg nirmatrelvir inneholder 176 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

### Nirmatrelvir

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Rosa, oval tablett med en lengde på cirka 17,6 mm og en bredde på cirka 8,6 mm, som er preget med "PFE" på den ene siden og "3CL" på den andre siden.

### Ritonavir

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvite til off-white, kapselformede tablett med en lengde på cirka 17,1 mm og en bredde på cirka 9,1 mm, som er preget med "H" på den ene siden og "R9" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Paxlovid er indisert til behandling av koronavirussykdom 2019 (covid-19) hos voksne som ikke har behov for supplerende oksygenbehandling, og som har økt risiko for å utvikle alvorlig covid-19 sykdom (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dosering er 300 mg nirmatrelvir (to 150 mg tablett) og 100 mg ritonavir (én 100 mg tablett), som alle tas samtidig oralt hver 12. time i 5 dager. Paxlovid skal administreres så snart som mulig etter at covid-19 er diagnostisert og innen 5 dager etter symptomdebut. Det anbefales å fullføre 5-dagerskuren selv om pasienten må innlegges på sykehus på grunn av alvorlig eller kritisk covid-19 etter at behandlingen med Paxlovid er påbegynt.

Dersom pasienten glemmer en dose Paxlovid, og det har gått mindre enn 8 timer fra tidspunktet den vanligvis tas på, skal pasienten ta dosen så snart som mulig og deretter gjenoppta den vanlige

doseringsplanen. Hvis pasienten glemmer en dose, og det har gått mer enn 8 timer, skal pasienten ikke ta den glemte dosen, men ta neste dose til planlagt tid. Pasienten skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR  $\geq$  60 til  $<$  90 ml/min). Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR  $\geq$  30 til  $<$  60 ml/min) skal dosen med Paxlovid reduseres til nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg hver 12. time i 5 dager for å unngå overeksponering (denne dosejusteringen er ikke klinisk testet). Paxlovid skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon [eGFR  $<$  30 ml/min), inkludert pasienter med terminal nyresvikt under hemodialyse] (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### **Spesielt viktig for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon**

Blisterbrettet med døgndose inneholder to separate deler som hver inneholder to tabletter med nirmatrelvir og én tablett ritonavir, som tilsvarer daglig administrering av standarddosen. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon skal derfor gjøres oppmerksomme på at kun én tablett av nirmatrelvir skal tas sammen med ritonavir-tabletten hver 12. time.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering av Paxlovid er nødvendig hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. Paxlovid skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Samtidig behandling med regimer som inneholder ritonavir eller kobicistat*

Ingen dosejustering av Paxlovid er nødvendig. Pasienter diagnostisert med humant immunsviktvirus (hiv) eller hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon som får regimer som inneholder ritonavir eller kobicistat, bør fortsette behandlingen som angitt.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Paxlovid hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Nirmatrelvir skal gis samtidig med ritonavir. Hvis nirmatrelvir ikke administreres på riktig måte sammen med ritonavir, vil det føre til for lavt plasmanivå av dette virkestoffet til å oppnå ønsket terapeutisk effekt.

Paxlovid kan tas med eller uten mat. Tablettene skal svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses, da ingen data er tilgjengelig for øyeblikket.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Legemidler oppført nedenfor er en veiledning og anses ikke som en fullstendig liste over alle mulige legemidler som er kontraindisert med Paxlovid.

Legemidler som er svært avhengige av CYP3A for clearance, og hvor forhøyede konsentrasjoner er assosiert med alvorlige og/eller livstruende reaksjoner.

- Alfa-1-adrenoreseptorantagonist: alfuzosin
- Legemiddel mot angina: ranolazin

- Antiarytmika: amiodaron, dronedaron, flekanid, propafenon, kinidin
- Antibiotika: fusidinsyre
- Legemidler mot kreft: neratinib, venetoklaks
- Giktmidler: kolkisin
- Antihistaminer: terfenadin
- Antipsykotika/nevroleptika: klozapin, lurasidon, pimozid, kvetiapin
- Legemidler mot benign prostatahyperplasi: silodosin
- Kardiovaskulære legemidler: eplerenon, ivabradin
- Ergotderivater: dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin
- Gastrointestinale motilitetsregulerende midler: cisaprid
- Immunsuppressiva: voklosporin
- Lipidmodifiserende legemidler:
  - o HMG Co-A-reduktasehemmere: lovastatin, simvastatin
  - o Hemmer av mikrosomalt triglyserid-transferprotein (MTTP): lomitapid
- Legemidler mot migrene: eletriptan
- PDE5-hemmer: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedativa/hypnotika: klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam og triazolam
- Vasopressinreseptorantagonister: tolvaptan

Legemidler som er potente CYP3A-induktorer, og hvor signifikant reduserte plasmakonsentrasjoner av nirmatrelvir/ritonavir kan være assosiert med potensielt tap av virologisk respons og mulig resistens.

- Antibiotika: rifampicin
- Legemidler mot kreft: apalutamid
- Antiepileptika: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- Naturlegemidler: johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Behandling med Paxlovid kan ikke igangsettes rett etter seponering av CYP3A4-induktorer, på grunn av forsinket avtagende effekt av den nylig seponerte CYP3A4-induktoren (se pkt. 4.5).

En tverrfaglig tilnærming (f.eks. med leger og spesialister i klinisk farmakologi) bør vurderes for å bestemme riktig tidspunkt for oppstart med Paxlovid, tatt i betraktning forsinket avtagende effekt av den nylig seponerte CYP3A4-induktoren samt behovet for å starte Paxlovid-behandling innen 5 dager etter symptomdebut.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Risiko for alvorlige bivirkninger på grunn av interaksjoner med andre legemidler

Håndtering av legemiddelinteraksjoner hos høyrisiko covid-19-pasienter som får flere legemidler samtidig, kan være kompleks og kreve en grundig forståelse av type og omfanget av interaksjonen for alle samtidig administrerte legemidler. Hos enkelte pasienter bør en tverrfaglig tilnærming (f.eks. med leger og spesialister i klinisk farmakologi) vurderes for håndtering av legemiddelinteraksjoner, spesielt hvis samtidig administrerte legemidler seponeres, dosene av disse reduseres, eller hvis det er nødvendig å overvåke bivirkninger.

##### *Effekter av Paxlovid på andre legemidler*

Oppstart av Paxlovid, som er en CYP3A-hemmer, hos pasienter som får legemidler som metaboliseres av CYP3A, eller oppstart av legemidler som metaboliseres av CYP3A hos pasienter som allerede får Paxlovid, kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som metaboliseres av CYP3A (se pkt. 4.5).

##### *Effekter av andre legemidler på Paxlovid*

Oppstart av legemidler som hemmer eller induserer CYP3A, kan henholdsvis øke eller redusere konsentrasjonen av Paxlovid.

Disse interaksjonene kan føre til:

- Klinisk signifikante bivirkninger, som potensielt kan føre til alvorlige, livstruende eller fatale hendelser på grunn av økt eksponering for samtidig administrerte legemidler.
- Klinisk signifikante bivirkninger på grunn av økt eksponering for Paxlovid.
- Tap av terapeutisk effekt av Paxlovid og mulig utvikling av viral resistens.

Se tabell 1 for legemidler som er kontraindisert for samtidig bruk med nirmatrelvir/ritonavir og for potensielt signifikante interaksjoner med andre legemidler (se pkt. 4.5). Fare for interaksjoner med andre legemidler bør vurderes før og under behandling med Paxlovid. Samtidig administrerte legemidler bør vurderes under behandling med Paxlovid, og pasienten bør overvåkes for bivirkninger forbundet med de samtidig administrerte legemidlene.

#### Overfølsomhetsreaksjoner

Anafylaksi og andre overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert med Paxlovid (se pkt. 4.8). Tilfeller av toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom har blitt rapportert med ritonavir, et virkestoff i Paxlovid (se preparatomtalen til Norvir). Dersom det oppstår tegn og symptomer på en klinisk signifikant overfølsomhetsreaksjon eller anafylaksi, skal Paxlovid umiddelbart seponeres, og egnet medisiner og/eller støttebehandling igangsettes.

#### Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen tilgjengelig klinisk data om bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (inkludert pasienter med terminal nyresvikt). Basert på farmakokinetiske data (se pkt. 5.2), kan bruk av Paxlovid hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon føre til overeksponering med toksisk potensial. I påvente av dedikerte undersøkelser kan det på nåværende tidspunkt ikke utarbeides noen anbefaling når det gjelder dosering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Paxlovid bør derfor ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min), inkludert pasienter med terminal nyresvikt under hemodialyse).

#### Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen farmakokinetiske og kliniske data om bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Paxlovid bør derfor ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### Levertoksisitet

Forhøyede levertransaminaser, klinisk hepatitt og gulsott har forekommet hos pasienter som får ritonavir. Det bør derfor utvises forsiktighet ved administrering av Paxlovid til pasienter som har leversykdommer, leverenzymforstyrrelser eller hepatitt.

#### Risiko for utvikling av hiv-1-resistens

Fordi nirmatrelvir gis sammen med ritonavir, kan det være en risiko for utvikling av hiv-1-resistens mot hiv-proteasehemmere hos personer med ukontrollert eller udiagnostisert hiv-1-infeksjon.

#### Hjelpestoffer

Nirmatrelvir tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Hver tablett med nirmatrelvir og ritonavir inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som "natriumfritt".

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

### Effekter av andre legemidler på Paxlovid

Nirmatrelvir og ritonavir er CYP3A-substrater.

Samtidig administrering av Paxlovid med legemidler som inducerer CYP3A, kan redusere plasmakonsentrasjoner av nirmatrelvir og ritonavir og redusere den terapeutiske effekten av Paxlovid.

Samtidig administrering av Paxlovid med legemidler som hemmer CYP3A4, kan øke plasmakonsentrasjoner av nirmatrelvir og ritonavir.

### Effekter av Paxlovid på andre legemidler

#### *Legemidler som er CYP3A4-substrater*

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) er en sterk CYP3A-hemmer og øker plasmakonsentrasjonen av legemidler som primært metaboliseres av CYP3A. Samtidig administrering av nirmatrelvir/ritonavir med legemidler som er sterkt avhengige av CYP3A for clearance, og hvor forhøyet plasmakonsentrasjon er assosiert med alvorlige og/eller livstruende hendelser, er derfor kontraindisert (se tabell 1). Samtidig administrering av andre CYP3A4-substrater som kan føre til potensielt signifikant interaksjon (se tabell 1), bør kun vurderes hvis nytten oppveier risikoen.

#### *Legemidler som er CYP2D6-substrater*

Basert på *in vitro*-studier har ritonavir høy affinitet til flere cytokrom P450 (CYP)-isoformer og kan hemme oksidasjon i følgende rekkefølge: CYP3A4 > CYP2D6. Samtidig administrering av Paxlovid med legemiddelsubstrater av CYP2D6 kan øke konsentrasjonen av CYP2D6-substratet.

#### *Legemidler som er P-glykoprotein-substrater*

Paxlovid har også høy affinitet til P-glykoprotein (P-gp) og hemmer denne transportøren. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling. Sikkerhet og effekt skal overvåkes nøye, og i samsvar med dette, kan dosen reduseres, eller samtidig bruk kan unngås.

Paxlovid kan forårsake glukuronidering og oksidasjon via CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, og dermed øke biotransformasjonen av noen legemidler som metaboliseres via disse mekanismene. Dette kan føre til redusert systemisk eksponering for slike legemidler eller forkorte varigheten av deres terapeutiske effekt.

Basert på *in vitro*-studier er det en mulighet for at nirmatrelvir hemmer MDR1, MATE1, OCT1 og OATP1B1 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Spesifikke interaksjonsstudier som er utført med Paxlovid tyder på at legemiddelinteraksjonene hovedsakelig skyldes ritonavir. Legemiddelinteraksjoner som gjelder for ritonavir er derfor også relevant for Paxlovid.

Legemidler oppført i tabell 1 er en veiledning og ikke en fullstendig liste over alle mulige legemidler som er kontraindisert eller kan interagere med nirmatrelvir/ritonavir.

**Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
Alfa-1-adrenoreseptor-antagonist	↑alfuzosin	Økt plasmakonsentrasjon av alfuzosin kan føre til alvorlig hypotensjon og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Amfetamin-derivativer	↑amfetamin	Ritonavir dosert som et antiretroviralt middel hemmer trolig CYP2D6 og forventes derfor å øke konsentrasjonen av amfetamin og amfetaminderivater. Det

**Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-endring, C <sub>max</sub> -endring)	Kliniske kommentarer
		anbefales å overvåke bivirkninger nøye når disse legemidlene administreres samtidig med Paxlovid.
Analgetika	<p>↑buprenorfin (57 %, 77 %)</p> <p>↑fentanyl</p> <p>↓metadon (36 %, 38 %)</p> <p>↓morfin</p> <p>↑petidin</p> <p>↓piroksikam</p>	<p>Økningene i plasmanivået til buprenorfin og aktive metabolitter førte ikke til klinisk signifikante farmakodynamiske endringer i en populasjon av opioidtolerante pasienter. Justering av buprenorfindosen er derfor muligens ikke nødvendig når disse to legemidlene gis samtidig.</p> <p>Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker hemmer CYP3A4 og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjonen av fentanyl. Det anbefales å overvåke terapeutisk effekt og bivirkninger nøye (inkludert respirasjonsdepresjon) når fentanyl blir administrert samtidig med ritonavir.</p> <p>På grunn av induksjon av glukuronidering kan økt metadondose være nødvendig når det blir administrert samtidig med ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker. Dosejustering bør vurderes på bakgrunn av pasientens kliniske respons på metadonbehandlingen.</p> <p>Morfinnivået kan bli redusert på grunn av induksjon av glukuronidering ved samtidig administrering av ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker.</p> <p>Samtidig administrering kan føre til økte eller forlengede opioideffekter. Dersom samtidig bruk er nødvendig, vurder å redusere petidindosen. Overvåk for respirasjonsdepresjon og sedasjon.</p> <p>Redusert eksponering for piroksikam grunnet Paxlovids CYP2C9-induksjon.</p>
Legemiddel mot angina	↑ranolazin	Konsentrasjonen av ranolazin forventes å øke fordi ritonavir hemmer CYP3A. Samtidig administrering av ranolazin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Antiarytmika	<p>↑amiodaron,</p> <p>↑dronedaron,</p> <p>↑flekainid,</p> <p>↑propafenon,</p> <p>↑kinidin</p>	Samtidig administrering av ritonavir vil sannsynligvis føre til økt plasmakonsentrasjon av amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon og kinidin og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

**Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
	↑digoksin	Denne interaksjonen kan skyldes at ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker modifierer P-gp-mediert effluks av digoksin. Konsentrasjonen av digoksin forventes å øke. Hvis mulig, overvåk digoksin-konsentrasjonen samt sikkerhet og effekt av digoksin.
Antiastmatika	↓teofyllin (43 %, 32 %)	På grunn av induksjon av CYP1A2 kan høyere dose av teofyllin være nødvendig ved samtidig administrering av ritonavir.
Legemidler mot kreft	↑abemaciclib	Serumkonsentrasjonen kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A4. Samtidig administrering av abemaciclib og Paxlovid bør unngås. Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, se preparatomtalen til abemaciclib vedrørende anbefalinger for dosejustering. Overvåk pasienten med tanke på bivirkninger relatert til abemaciclib.
	↑afatinib	Serumkonsentrasjonen kan øke på grunn av hemming av brystkreftresistent protein (BCRP) og akutt hemming av P-gp via ritonavir. I hvor stor grad AUC og C <sub>max</sub> øker, avhenger av tidspunktet for administrering av ritonavir. Det skal utvises forsiktighet ved administrering av afatinib med Paxlovid (se preparatomtalen til afatinib). Overvåk pasienten med tanke på bivirkninger relatert til afatinib.
	↑apalutamid	Apalutamid er en moderat til sterk CYP3A4-induktor og kan føre til redusert eksponering for nirmatrelvir/ritonavir og potensielt tap av virologisk respons. Dessuten kan serumkonsentrasjonen av apalutamid øke ved samtidig administrering av ritonavir, og dette kan føre til alvorlige bivirkninger, inkludert anfall. Samtidig bruk av Paxlovid og apalutamid er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑ceritinib	Serumkonsentrasjonen av ceritinib kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A og P-gp. Det skal utvises forsiktighet ved administrering av ceritinib med Paxlovid. Se preparatomtalen til ceritinib vedrørende anbefalinger for dosejustering. Overvåk pasienten med tanke på bivirkninger relatert til ceritinib.



**Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-endring, C <sub>max</sub> -endring)	Kliniske kommentarer
	<p>↑dasatinib, ↑nilotinib, ↑vinblastin, ↑vinkristin</p>	<p>Serumkonsentrasjon kan øke ved samtidig administrering med ritonavir, og dette kan føre til økt forekomst av bivirkninger.</p>
	<p>↑enkorafenib</p>	<p>Serumkonsentrasjonen av enkorafenib kan øke ved samtidig administrering av ritonavir, og dette kan øke risikoen for toksisitet, inkludert risikoen for alvorlige bivirkninger som forlenget QT-intervall. Samtidig administrering av enkorafenib og ritonavir bør unngås. Hvis nytten oppveier risikoen og ritonavir skal brukes, skal pasienten overvåkes nøye med tanke på sikkerheten.</p>
	<p>↑fostamatinib</p>	<p>Samtidig administrering av fostamatinib og ritonavir kan øke eksponeringen for fostamatinib-metabolitten R406, som kan føre til doserelaterte bivirkninger som levertoksitet, nøyropeni, hypertensjon eller diaré. Se preparatomtalen til fostamatinib vedrørende anbefalinger for dosereduksjon hvis slike tilfeller oppstår.</p>
	<p>↑ibrutinib</p>	<p>Serumkonsentrasjonen av ibrutinib kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A, noe som fører til økt risiko for toksisitet, inkludert tumorlysesyndrom. Samtidig administrering av ibrutinib og ritonavir bør unngås. Hvis nytten oppveier risikoen og ritonavir skal brukes, skal ibrutinib-dosen reduseres til 140 mg, og pasienten skal overvåkes nøye med tanke på toksisitet.</p>
	<p>↑neratinib</p>	<p>Serumkonsentrasjonen kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A4. Samtidig bruk av neratinib og Paxlovid er kontraindisert på grunn av muligheten for alvorlige og/eller livstruende reaksjoner, inkludert levertoksitet (se pkt. 4.3).</p>
	<p>↑venetoklaks</p>	<p>Serumkonsentrasjonen kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A, og dette fører til økt risiko for tumorlysesyndrom ved oppstart av behandlingen og under opptitrering og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3 og preparatomtalen til venetoklaks). For pasienter som har fullført opptitreringen og er på en fast daglig dose av venetoklaks, skal venetoklaks-dosen reduseres med minst 75 % ved bruk</p>

**Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-ændring, C<sub>max</sub>-ændring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
		sammen med sterke CYP3A-hemmere (se preparatomtalen til venetoklaks for doseringsinformasjon).
Antikoagulantia	<p>↑dabigatran (94 %, 133 %)*</p> <p>↑rivaroksaban (153 %, 53 %)</p> <p>warfarin,                      ↑↓s-warfarin (9 %, 9 %),                      ↓↔r-warfarin (33 %)</p>	<p>Samtidig administrering av Paxlovid forventes å øke dabigatran-konsentrasjonen, noe som fører til økt blødningsrisiko. Reduser dabigatran-dosen, eller unngå samtidig bruk. Se preparatomtalen til dabigatran for mer informasjon.</p> <p>Hemming av CYP3A og P-gp fører til økt plasmanivå og farmakodynamiske effekter av rivaroksaban, og dette kan føre til økt blødningsrisiko. Bruk av Paxlovid anbefales derfor ikke hos pasienter som får rivaroksaban.</p> <p>Induksjon av CYP1A2 og CYP2C9 fører til redusert nivå av R-warfarin, mens kun en liten farmakokinetisk effekt på S-warfarin observeres ved samtidig administrering med ritonavir. Redusert nivå av R-warfarin kan føre til redusert antikoagulasjon, og det anbefales derfor at antikoagulasjonsparametre måles når warfarin blir administrert samtidig med ritonavir.</p>
Antikonvulsiva	<p>karbamazepin*, fenobarbital, fenytoin</p> <p>↓divalproeks, lamotrigin, fenytoin</p>	<p>Karbamazepin reduserer AUC og C<sub>max</sub> for nirmatrelvir med henholdsvis 55 % og 43 %. Fenobarbital og fenytoin er sterke CYP3A4-induktorer, og dette kan føre til redusert eksponering for nirmatrelvir og ritonavir og mulig tap av virologisk respons. Samtidig bruk av karbamazepin, fenobarbital og fenytoin og Paxlovid er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p> <p>Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker induserer oksidasjon via CYP2C9 samt glukuronidering og forventes derfor å føre til reduksjon av plasmakonsentrasjonen av antikonvulsiva. Nøyte overvåking av serumnivå eller terapeutisk effekt anbefales når disse legemidlene administreres samtidig med ritonavir. Fenytoin kan redusere serumnivået av ritonavir.</p>
Antikortikosteroider	↑ketokonazol (3,4 ganger høyere, 55 %)	Ritonavir hemmer CYP3A-mediert metabolisme av ketokonazol. På grunn av økt insidens av gastrointestinale og hepatiske bivirkninger bør dosereduksjon

**Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-ændring, C<sub>max</sub>-ændring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
		vurderes ved samtidig administrering med ritonavir.
Antidepressiva	↑amitriptylin, fluoksetin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin	Ritonavir dosert som et antiretroviralt middel hemmer sannsynligvis CYP2D6 og forventes derfor å øke konsentrasjonen av imipramin, amitriptylin, nortriptylin, fluoksetin, paroksetin og sertralin. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når disse legemidlene administreres samtidig med antiretrovirale doser av ritonavir (se pkt. 4.4).
Giktmidler	↑kolkisin	Konsentrasjonen av kolkisin forventes å øke ved samtidig administrering med ritonavir. Det har vært rapportert livstruende og fatale legemiddelinteraksjoner hos pasienter behandlet med kolkisin og ritonavir (CYP3A4- og P-gp-hemming). Samtidig bruk av kolkisin og Paxlovid er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Anti-HCV	↑glekaprevir/pibrentasvir	Serumkonsentrasjonen kan øke fordi ritonavir hemmer P-gp, BCRP og OATP1B. Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir og Paxlovid anbefales ikke på grunn av økt risiko for ALAT-økning forbundet med økt eksponering for glekaprevir.
Antihistaminer	↑feksofenadin  ↑loratadin  ↑terfenadin	Ritonavir kan modifisere P-gp-mediert effluks av feksofenadin når det blir dosert som en farmakokinetisk forsterker, og kan føre til økt konsentrasjon av feksofenadin.  Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker hemmer CYP3A og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjon av loratadin. Det anbefales å overvåke terapeutisk effekt og bivirkninger nøye når loratadin blir administrert samtidig med ritonavir.  Økt plasmakonsentrasjon av terfenadin. Dette øker risikoen for alvorlig arytmi på grunn av dette legemidlet, og samtidig bruk med Paxlovid er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Anti-hiv	↑efavirenz (21 %)	Det er observert høyere forekomst av bivirkninger (f.eks. svimmelhet, kvalme, parestesi) og unormale laboratorieresultater (forhøyede leverenzymmer) når efavirenz blir administrert samtidig med ritonavir.

**Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
	<p>↑maravirok (161 %, 28 %)</p> <p>↓raltegravir (16 %, 1 %)</p> <p>↓zidovudin (25 %, ikke bestemt)</p>	<p>Ritonavir øker serumnivået av maravirok på grunn av CYP3A-hemming. Maravirok kan gis med ritonavir for å øke eksponeringen for maravirok. Se preparatomtalen til maravirok for mer informasjon.</p> <p>Samtidig administrering av ritonavir og raltegravir fører til en mindre reduksjon i raltegravir-konsentrasjonen.</p> <p>Ritonavir kan indusere glukuronidering av zidovudin, noe som fører til lett nedsatt konsentrasjon av zidovudin. Det bør ikke være nødvendig med dosejustering.</p>
Antiinfektiva	<p>↓ atovakvon</p> <p>↑ bedakvilin</p> <p>↑ klaritromycin (77 %, 31 %), ↓ 14-OH-klaritromycin- metabolitt (100 %, 99 %)</p> <p>delamanid</p>	<p>Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker induserer glukuronidering og forventes derfor å redusere plasmakonsentrasjon av atovakvon. Nøye overvåking av serumnivå eller terapeutisk effekt anbefales når atovakvon administreres samtidig med ritonavir.</p> <p>Det finnes ingen tilgjengelige interaksjonsstudier med ritonavir alene. På grunn av risikoen for bedakvilin-relaterte bivirkninger bør samtidig administrering unngås. Hvis nytten oppveier risikoen, skal forsiktighet utvises ved samtidig administrering av bedakvilin og ritonavir. Hyppigere elektrokardiografi og måling av transaminaser anbefales (se preparatomtalen til bedakvilin).</p> <p>På grunn av det brede terapeutiske vinduet til klaritromycin bør det ikke være nødvendig med en dosereduksjon hos pasienter med normal nyrefunksjon. Klaritromycindoser over 1 g per dag bør ikke administreres samtidig med ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør en reduksjon av klaritromycin-dosen vurderes: hos pasienter med en kreatininclearance på 30 til 60 ml/min bør dosen reduseres med 50 % (se pkt. 4.2 for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon).</p> <p>Det finnes ingen tilgjengelige interaksjonsstudier med ritonavir alene. I</p>

**Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-ændring, C <sub>max</sub> -ændring)	Kliniske kommentarer
		en interaksjonsstudie med friske, frivillige som fikk 100 mg delamanid to ganger daglig og 400/100 mg lopinavir/ritonavir to ganger daglig i 14 dager, ble eksponeringen for delamanid-metabolitten DM-6705 økt med 30 %. Hvis samtidig administrering av delamanid og ritonavir vurderes som nødvendig, anbefales svært hyppige EKG-målinger under hele behandlingsperioden med Paxlovid, på grunn av risikoen for QTc-forlengelse forbundet med DM-6705 (se pkt. 4.4 og preparatomtalen til delamanid).
	↑ erytromycin, ↑ itrakonazol*	Itrakonazol øker AUC og C <sub>max</sub> for nirmatrelvir med henholdsvis 39 % og 19 %. Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker hemmer CYP3A4 og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjon av itrakonazol og erytromycin. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når erytromycin eller itrakonazol blir administrert samtidig med ritonavir.
	↑ fusidinsyre	Samtidig administrering av ritonavir fører sannsynligvis til økt plasmakonsentrasjon av både fusidinsyre og ritonavir og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑ rifabutin (4 ganger høyere, 2,5 ganger høyere), ↑ 25- <i>o</i> -desacetylrifabutin-metabolitt (38 ganger høyere, 16 ganger høyere)	På grunn av den store økningen i AUC for rifabutin kan reduksjon av rifabutindosen til 150 mg 3 ganger i uken være indisert når det administreres samtidig med ritonavir som en farmakokinetisk forsterker.
	rifampicin	Rifampicin er en sterk CYP3A4-induktor, og dette kan føre til redusert eksponering for nirmatrelvir/ritonavir og potensielt tap av virologisk respons. Samtidig bruk av rifampicin og Paxlovid er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	sulfametoksazol/trimetoprim	Det bør ikke være nødvendig med dosejustering av sulfametoksazol/trimetoprim ved samtidig behandling med ritonavir.
	↓ vorikonazol (39 %, 24 %)	Samtidig administrering av vorikonazol og ritonavir dosert som en farmakokinetisk

**Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
		forsterker bør unngås, med mindre en vurdering av nytte/risiko for pasienten rettferdiggjør bruk av vorikonazol.
Antipsykotika	<p>↑klozapin, ↑pimozid</p> <p>↑haloperidol, ↑risperidon, ↑tioridazin</p> <p>↑lurasidon</p> <p>↑kvetiapin</p>	<p>Samtidig administrering av ritonavir fører sannsynligvis til økt plasmakonsentrasjon av klozapin eller pimozid og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).</p> <p>Ritonavir hemmer trolig CYP2D6 og forventes derfor å øke konsentrasjonen av haloperidol, risperidon og tioridazin. Nøyte overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når disse legemidlene administreres samtidig med antiretrovirale doser av ritonavir.</p> <p>Siden ritonavir hemmer CYP3A, forventes konsentrasjonen av lurasidon å øke. Samtidig administrering av lurasidon er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p> <p>Siden ritonavir hemmer CYP3A, forventes konsentrasjonen av kvetiapin å øke. Samtidig administrering av Paxlovid og kvetiapin er kontraindisert fordi det kan øke kvetiapin-relatert toksisitet (se pkt. 4.3).</p>
Legemidler mot benign prostatahyperplasi	↑silodosin	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av risiko for postural hypotensjon (se pkt. 4.3).
Beta <sub>2</sub> -agonist (langtidsvirkende)	↑salmeterol	Ritonavir hemmer CYP3A4, og en uttalt økning i plasmakonsentrasjonen av salmeterol kan derfor forventes. Samtidig bruk anbefales derfor ikke.
Kalsiumkanalblokker	<p>↑amlodipin, ↑diltiazem, ↑nifedipin</p> <p>↑lerkanidipin</p>	<p>Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker eller som et antiretroviralt middel hemmer CYP3A4 og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjonen av kalsiumkanalblokkere. Nøyte overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når amlodipin, diltiazem eller nifedipin administreres samtidig med ritonavir.</p> <p>Samtidig administrering av lerkanidipin og Paxlovid skal unngås.</p>
Kardiovaskulære legemidler	↑eplerenon	Samtidig administrering med eplerenon er kontraindisert på grunn av risiko for hyperkalemi (se pkt. 4.3).

**Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
	↑ivabradin	Samtidig administrering med ivabradin er kontraindisert på grunn av risiko for bradykardi og ledningsforstyrrelser (se pkt. 4.3).
Endotelinantagonister	↑bosentan  ↑riociguat	Samtidig administrering av bosentan og ritonavir kan øke steady-state maksimalkonsentrasjon av bosentan (C <sub>max</sub> ) og AUC.  Serumkonsentrasjonen kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A og P-gp. Samtidig administrering av riociguat og Paxlovid anbefales ikke (se preparatomtalen til riociguat).
Ergotderivater	↑dihydroergotamin, ↑ergonovin, ↑ergotamin, ↑metylergonovin	Samtidig administrering av ritonavir fører sannsynligvis til økt plasmakonsentrasjon av ergotderivater og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Gastrointestinale motilitetsregulerende midler	↑cisaprid	Økt plasmakonsentrasjon av cisaprid. Dette fører til økt risiko for alvorlige arytmier forårsaket av dette legemidlet, og samtidig bruk med Paxlovid er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Naturlegemidler	johannesurt	Naturlegemidler som inneholder johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> ), på grunn av risikoen for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av nirmatrelvir og ritonavir. Samtidig bruk med Paxlovid er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
HMG-CoA-reduktasehemmere	↑atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	HMG-CoA-reduktasehemmere som har stor grad av CYP3A-metabolisering, forventes å ha markant høyere plasmakonsentrasjon når de administreres samtidig med ritonavir dosert som et antiretroviralt middel eller som en farmakokinetisk forsterker. Siden økt konsentrasjon av lovastatin og simvastatin kan predisponere pasienter for myopati, inkludert rbdomyolyse, er kombinasjon av disse legemidlene og ritonavir kontraindisert (se pkt. 4.3). Metaboliseringen av atorvastatin er mindre avhengig av CYP3A. Selv om eliminasjonen av rosuvastatin ikke er avhengig av CYP3A, er økt eksponering for rosuvastatin rapportert ved samtidig administrering av ritonavir. Mekanismen bak denne interaksjonen er ikke klarlagt, men den kan være et resultat av transporterhemming. Når ritonavir blir dosert som en farmakokinetisk forsterker

**Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
		eller som et antiretroviralt middel, bør laveste dose av atorvastatin eller rosuvastatin administreres. Metaboliseringen av pravastatin og fluvastatin er ikke avhengig av CYP3A, og interaksjoner med ritonavir forventes ikke. Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales pravastatin eller fluvastatin.
Hormonelle antikonseptiva	↓etinylostradiol (40 %, 32 %)	På grunn av redusert konsentrasjon av etinylostradiol bør en barrieremetode eller annen ikke-hormonell prevensjonsmetode vurderes ved samtidig bruk av ritonavir dosert som et antiretroviralt middel eller en farmakokinetisk forsterker. Ritonavir endrer trolig blødningsprofilen og reduserer effekten av prevensjonsmidler som inneholder østradiol.
Immunsuppressiva	↑voklosporin	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av risiko for akutt og/eller kronisk nefrotoksitet (se pkt. 4.3).
Immunsuppressiva	↑ciklosporin, ↑everolimus, ↑sirolimus, ↑takrolimus	Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker hemmer CYP3A4 og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjonen av ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus. Samtidig administrering bør kun vurderes dersom nøye og regelmessig overvåking av serumkonsentrasjoner av immunsuppressiva utføres. Dette for å redusere dosen av det immunsuppressive midlet, slik at man unngår overeksponering og påfølgende økning av alvorlige bivirkninger av det immunsuppressive midlet. Det er viktig at nøye og regelmessig overvåking ikke bare utføres under samtidig administrering med Paxlovid, men også etter at behandlingen med Paxlovid er avsluttet. Det er nødvendig med et tverrfaglig samarbeid for å håndtere kompleksiteten ved samtidig administrering, noe som er en generell anbefaling ved håndtering av legemiddelinteraksjoner.
Legemidler mot migrene	↑eletriptan	Samtidig administrering av eletriptan innen minst 72 timer etter Paxlovid er kontraindisert på grunn av risiko for alvorlige bivirkninger, inkludert kardiovaskulære og cerebrovaskulære hendelser (se pkt. 4.3).
Lipidmodifiserende midler	↑lomitapid	CYP3A4-hemmere øker eksponeringen for lomitapid, og sterke hemmere gir omtrent 27 ganger høyere eksponering. Siden



**Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-ændring, C<sub>max</sub>-ændring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
		ritonavir hemmer CYP3A, forventes konsentrasjonen av lomitapid å øke. Samtidig bruk av Paxlovid og lomitapid er kontraindisert (se preparatomtalen til lomitapid) (se pkt. 4.3).
Fosfodiesterase (PDE5)-hemmere	<p>↑avanafil (13 ganger høyere, 2,4 ganger høyere)</p> <p>↑sildenafil (11 ganger høyere, 4 ganger høyere)</p> <p>↑tadalafil (124 %, ↔)</p> <p>↑vardenafil (49 ganger høyere, 13 ganger høyere)</p>	Samtidig bruk av avanafil, sildenafil, tadalafil og vardenafil med Paxlovid er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Sedativa/hypnotika	<p>↑alprazolam (2,5 ganger høyere, ↔)</p> <p>↑buspiron</p> <p>↑klorazepat, ↑diazepam, ↑estazolam, ↑flurazepam</p> <p>↑oral midazolam (1330 %, 268 %)* og parenteral midazolam</p>	<p>Metaboliseringen av alprazolam blir hemmet etter introduksjon av ritonavir. Det skal utvises forsiktighet de første dagene alprazolam blir administrert samtidig med ritonavir dosert som et antiretroviralt middel eller som en farmakokinetisk forsterker, før induksjon av alprazolam-metaboliseringen inntreffer.</p> <p>Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker eller som et antiretroviralt middel hemmer CYP3A og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjon av buspiron. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når buspiron administreres samtidig med ritonavir.</p> <p>Samtidig administrering av ritonavir fører sannsynligvis til økt plasmakonsentrasjon av klorazepat, diazepam, estazolam og flurazepam og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).</p> <p>Midazolam blir i stor grad metabolisert via CYP3A4. Samtidig administrering av Paxlovid kan forårsake en stor økning i konsentrasjonen av midazolam. Plasmakonsentrasjonen til midazolam forventes å bli signifikant høyere når midazolam gis oralt. Samtidig administrering av Paxlovid med oralt administrert midazolam er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3), og forsiktighet skal utvises ved samtidig administrering av Paxlovid og parenteral midazolam. Data på samtidig bruk av parenteral midazolam og andre proteasehemmere tyder på muligens 3 til 4 ganger høyere plasmanivå av</p>

**Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
	↑triazolam (> 20 ganger høyere, 87 %)	midazolam. Hvis Paxlovid blir administrert samtidig med parenteral midazolam, skal det gjøres på intensivavdeling eller under lignende forhold, hvor det sørges for nøye klinisk overvåking og egnet medisinsk behandling hvis det oppstår respirasjonsdepresjon og/eller langvarig sedasjon. Justering av midazolam-dosen bør vurderes, spesielt hvis det blir administrert mer enn én enkeltdose midazolam.  Samtidig administrering av ritonavir fører sannsynligvis til økt plasmakonsentrasjon av triazolam og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Sovemedisin	↑zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem og ritonavir kan administreres samtidig hvis pasienten overvåkes nøye med tanke på sedativ effekt.
Røykeavvenningspreparat	↓bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion blir primært metabolisert via CYP2B6. Samtidig administrering av bupropion og gjentatte doser av ritonavir forventes å redusere nivået av bupropion. Induksjon av bupropionmetabolisering antas å være årsaken til denne effekten. Det er imidlertid også vist at ritonavir hemmer CYP2B6 <i>in vitro</i> , og anbefalt dose av bupropion bør ikke overskrides. I motsetning til det som er observert ved langvarig administrering av ritonavir, var det ingen signifikant interaksjon med bupropion etter kortvarig administrering av lave doser ritonavir (200 mg to ganger daglig i 2 dager), noe som tyder på at reduksjonen i bupropion-konsentrasjon kan inntre flere dager etter oppstart av samtidig administrering av ritonavir.
Steroider	budesonid, flutikasonpropionat til inhalasjon, injeksjon eller intranasal bruk, triamcinolon	Systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (86 % redusert plasmanivå av kortisol), har vært rapportert hos pasienter som fikk ritonavir og flutikasonpropionat til inhalasjon eller til intranasal bruk. Lignende effekter kan også forekomme med andre kortikosteroider som blir metabolisert via CYP3A, f.eks. budesonid og triamcinolon. Samtidig administrering av ritonavir dosert som et antiretroviral middel eller som en farmakokinetisk forsterker og disse glukokortikoidene, anbefales ikke, med mindre den potensielle nytten oppveier

**Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-endring, C <sub>max</sub> -endring)	Kliniske kommentarer
	<p>↑deksametason</p> <p>↑prednisolon (28 %, 9 %)</p>	<p>risikoen for systemiske kortikosteroideffekter. En reduksjon av glukokortikoid-dosen bør vurderes, samt nøye overvåking av lokale og systemiske effekter, eventuelt bytte til et glukokortikoid som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks. beklometason). Ved seponering av glukokortikoider kan en mer langvarig nedtrapping være nødvendig.</p> <p>Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker eller som et antiretroviralt middel hemmer CYP3A og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjon av deksametason. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når deksametason administreres samtidig med ritonavir.</p> <p>Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når prednisolon administreres samtidig med ritonavir. AUC for metabolitten prednisolon steg med 37 % og 28 % etter henholdsvis 4 og 14 dagers behandling med ritonavir.</p>
Erstatningsbehandling med tyreoidhormon	levotyrosin	Det er rapportert tilfeller etter markedsføring som tyder på en potensiell interaksjon mellom legemidler som inneholder ritonavir og levotyrosin. Tyreoidestimulerende hormon (TSH) bør overvåkes hos pasienter som behandles med levotyrosin, i hvert fall den første måneden etter at behandling med ritonavir er startet/avsluttet.
Vasopressinreseptor-antagonister	↑tolvaptan	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av risiko for dehydrering, hypovolemi og hyperkalemi (se pkt. 4.3).

Forkortelser: ALAT = alaninaminotransferase, AUC = areal under kurven.

\* Resultater fra interaksjonsstudier utført med Paxlovid.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Fertile kvinner

Det finnes ingen data på bruk av Paxlovid hos gravide kvinner som gjør det mulig å vurdere den legemiddelassosierte risikoen for negativ effekt på fosterutviklingen. Fertile kvinner skal derfor unngå å bli gravide under behandling med Paxlovid, og som et sikkerhetstiltak i 7 dager etter at behandlingen med Paxlovid er avsluttet.

Bruk av ritonavir kan redusere effekten av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Pasienter som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, skal rådes til å bruke en annen sikker prevensjonsmetode eller en ekstra barrieremetode under behandling med Paxlovid, og inntil kvinnen har hatt én menstruasjonssyklus etter at behandlingen med Paxlovid er avsluttet (se pkt. 4.5).

## Graviditet

Det er ingen data på bruk av Paxlovid hos gravide kvinner.

Det ble ikke observert nirmatrelvir-relatert effekt på føtal morfologi eller embryoføtal levedyktighet, ved noen av dosene testet i studier på embryoføtal utviklingstoksisitet hos rotter og kaniner. Det ble imidlertid observert lavere fostervekt hos kaniner (se pkt. 5.3).

Et stort antall kvinner eksponert for ritonavir under graviditet viser ingen økning i frekvensen av fødselsdefekter sammenlignet med frekvensen observert via populasjonsbaserte overvåkningssystemer for fødselsdefekter.

Dyrestudier med ritonavir har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Paxlovid er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon, med mindre den kliniske tilstanden krever behandling med Paxlovid.

## Amming

Det er ingen data på bruk av Paxlovid hos kvinner som ammer.

Det er ukjent om nirmatrelvir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller melk hos dyr, og effekten på nyfødte/spedbarn som ammes, samt effekten på melkeproduksjonen, er også ukjent. Begrensede publiserte data tilsier at ritonavir går over i morsmelk hos mennesker. Det finnes ingen informasjon om effekten av ritonavir på nyfødte/spedbarn som ammes, eller på melkeproduksjonen. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre under behandling, og som et sikkerhetstiltak i 7 dager etter at behandlingen med Paxlovid er avsluttet.

## Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) eller ritonavir alene på fertilitet hos mennesker. Både nirmatrelvir og ritonavir, testet hver for seg, ga ingen effekter på fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Paxlovid forventes å ha ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige bivirkningene som ble rapportert under behandling med Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) hver 12. time i 5 dager og i 34 dager etter første dose var dysgeusi (5,6 %), diaré (3,1 %), hodepine (1,4 %) og oppkast (1,1 %).

#### Bivirkningstabell

I tabell 2 nedenfor er bivirkningene oppført etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 2: Bivirkninger av Paxlovid**

Organklassesystem	Frekvenskategori	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet, inkludert pruritus og utslett
	Sjeldne	Anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Dysgeusi, hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré, oppkast, kvalme
	Mindre vanlige	Abdominalsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Sjeldne	Malaise

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Behandling av overdose med Paxlovid bør bestå av generelle støttende tiltak, inkludert overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Det finnes ingen spesifikk motgift for overdose med Paxlovid.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk bruk, proteasehemmere, ATC-kode: J05AE30

#### Virkningsmekanisme

Nirmatrelvir er en peptidomimetisk hemmer av SARS-CoV-2 hovedprotease (Mpro), som også kalles 3C-lignende protease (3CLpro) eller nsp5-protease. Hemming av SARS-CoV-2 Mpro gjør proteinet ute av stand til å behandle polyprotein-forløpere, noe som fører til at virusreplikasjon forhindres.

Ritonavir hemmer den CYP3A-medierte metabolismen av nirmatrelvir og gir dermed økt plasmakonsentrasjon av nirmatrelvir.

#### Antiviral aktivitet

Nirmatrelvir viste antiviral aktivitet mot SARS-CoV-2-infeksjon i dNHBE-celler, en primær human lungealveolær epitelcellelinje (EC<sub>50</sub>-verdi på 61,8 nM og EC<sub>90</sub>-verdi på 181 nM) etter 3 dagers eksponering for legemidlet. Nirmatrelvir hadde antiviral aktivitet i cellekulturer (med EC<sub>50</sub>-verdier i det lave nanomolære området ≤ 3 ganger verdien til USA-WA1/2020) mot SARS-CoV-2-isolater som tilhører alfa- (B.1.1.7), gamma- (P.1), delta- (B.1.617.2), lambda- (C.37), Mu (B.1.621)- og omikron (B.1.1.529)-varianter. Beta (B.1.351)-varianten var den minst følsomme av de testede variantene, med omtrent 3,3 ganger lavere følsomhet enn USA-WA1/2020-isolatet.

#### *Resistens*

Det finnes for øyeblikket ingen tilgjengelig informasjon om antiviral resistens hos SARS-CoV-2 mot nirmatrelvir. Det er ikke fullført kliniske studier eller studier der man evaluerer seleksjon for resistens hos SARS-CoV-2 mot nirmatrelvir i cellekulturer. Kun én *in vitro*-studie av resistensseleksjon hos murine hepatittvirus (MHV)-Mpro er tilgjengelig. Den viste 4,4 til 5 ganger redusert følsomhet for

nirmatrelvir hos muterte virus med 5 mutasjoner (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) i MHV-Mpro etter 10 overføringer til ny cellekultur. Det er ikke kjent om dette har relevans for SARS-CoV-2.

### Klinisk effekt

Effekten av Paxlovid er basert på interimanalysen og den støttende endelige analysen av EPIC-HR, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 2/3-studie med ikke-sykehusinnlagte, symptomatiske voksne deltakere med laboratoriebekreftet SARS-CoV-2-infeksjon. Kvalifiserte deltakere var 18 år og eldre med minst 1 av følgende risikofaktorer for progresjon til alvorlig sykdom: diabetes, overvekt (KMI > 25), kronisk lungesykdom (inkludert astma), kronisk nyresykdom, aktiv røyker, autoimmun sykdom eller immunsuppressiv behandling, kardiovaskulær sykdom, hypertensjon, sigdcellesykdom, nevrologiske utviklingsforstyrrelser, aktiv kreftsykdom, avhengighet av medisinskrelatert teknologi, eller var 60 år eller eldre uansett komorbiditet. Deltakere med covid-19 symptomdebut ≤ 5 dager ble inkludert i studien. Studien ekskluderte personer med tidligere covid-19-infeksjon eller koronavaksinasjon.

Deltakerne ble randomisert (1:1) til å få Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg / ritonavir 100 mg) eller placebo oralt hver 12. time i 5 dager. Det primære effektendepunktet var andelen deltakere med covid-19-relatert sykehusinnleggelse eller død uansett årsak til og med dag 28. Analysen ble utført i det modifiserte intent-to-treat (mITT)-analysesettet (alle behandlede personer med symptomdebut ≤ 3 dager, som ved baseline ikke fikk eller ikke ble forventet å få behandling med terapeutisk monoklonalt antistoff mot covid-19 (mAb)), mITT1-analysesettet (alle behandlede personer med symptomdebut ≤ 5 dager, som ved baseline ikke fikk eller ikke ble forventet å få behandling med mAb mot covid-19) og mITT2-analysesettet (alle behandlede personer med symptomdebut ≤ 5 dager).

Totalt 2246 deltakere ble randomisert til å få enten Paxlovid eller placebo. Ved baseline var gjennomsnittlig alder 46 år. 13 % av deltakerne var 65 år eller eldre (3 % var 75 år eller eldre). 51 % var menn, 72 % var hvite, 5 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 14 % var asiatiske, 45 % var latinamerikanske. 66 % av deltakerne hadde symptomdebut ≤ 3 dager før oppstart av studiebehandling. 81 % hadde KMI > 25 kg/m<sup>2</sup> (37 % hadde KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>). 12 % hadde diabetes mellitus; mindre enn 1 % av studiepopulasjonen hadde svekket immunforsvar, 47 % av deltakerne var serologisk negative ved baseline, og 51 % var serologisk positive. Gjennomsnittlig (SD) virusmengde ved baseline var 4,63 log<sub>10</sub> kopier/ml (2,87). 26 % av deltakerne hadde en virusmengde ved baseline på > 10<sup>7</sup> (kopier/ml). 6,2 % av deltakerne fikk eller ble forventet å få terapeutisk behandling med mAb mot covid-19 på randomiseringstidspunktet og ble ekskludert fra mITT- og mITT1-analysene. Den primære SARS-CoV-2 varianten på tvers av begge behandlingsarmene var delta (98 %), hovedsakelig clade 21J (basert på interimanalyse).

Baseline demografi og sykdomskarakteristika ble balansert mellom Paxlovid- og placebogruppene.

Bestemmelsen av primæreffekt var basert på en planlagt interimanalyse hos 774 deltakere i mITT-populasjonen. Estimert risikoreduksjon var -6,3 % med ujustert 95 % KI på (-9,0 %, -3,6 %) og 95 % KI (-10,61 %, -2,02 %) ved justering av multiplisitet. 2-sidet p-verdi var < 0,0001 med 2-sidet signifikansnivå på 0,002.

Tabell 3 viser resultatene for det primære endepunktet i mITT1-analysepopulasjonen for hele datasettet ved studieslutt.

**Tabell 3: Effekteresultater hos ikke-sykehusinnlagte voksne med covid-19 som fikk behandling innen 5 dager etter symptomdebut, og som ikke fikk behandling med monoklonalt antistoff mot covid-19 ved baseline (mITT1-analysesett)**

	<b>Paxlovid (N = 1039)</b>	<b>Placebo (N = 1046)</b>
Covid-19-relatert sykehusinnleggelse eller død uansett årsak til og med dag 28		
n (%)	8 (0,8 %)	66 (6,3 %)
Reduksjon i forhold til placebo (95 % KI), %	-5,62 (-7,21, -4,03)	
Død uansett årsak til og med dag 28, %	0	12 (1,1 %)

Forkortelser: KI = konfidensintervall.

- a. Estimert kumulativ andel av deltakere som ble sykehusinnlagt eller døde innen dag 28, ble beregnet for hver behandlingsgruppe ved bruk av Kaplan-Meier-metoden, der deltakere som ikke ble sykehusinnlagt eller døde innen dag 28, ble sensurert på tidspunktet for studieavslutning.

Den estimerte risikoreduksjonen var -5,8 % med 95 % KI på (7,8 %, 3,8 %) hos deltakere som fikk behandling innen 3 dager etter symptomdebut, og -5,2 % med 95 % KI på (-7,9 %, -2,5 %) i mITT1 undergruppe hos deltakere som fikk behandling > 3 dager fra symptomdebut.

Konsistente resultater ble observert i de endelige mITT- og mITT2-analysepopulasjonene. Totalt 1379 personer ble inkludert i mITT-analysepopulasjonen. Bivirkningsratene var 5/697 (0,72 %) i Paxlovid-gruppen og 44/682 (6,45 %) i placebogruppen.

**Tabell 4: Progresjon av covid-19 (sykehusinnleggelse eller død) til og med dag 28 hos symptomatiske voksne med økt risiko for progresjon til alvorlig sykdom; mITT1-analysesett**

	<b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b>	<b>Placebo</b>
Antall pasienter	N = 1039	N = 1046
Serologisk negativ	n = 487	n = 505
Pasienter med sykehusinnleggelse eller død <sup>a</sup> (%)	7 (1,4 %)	58 (11,5 %)
Estimert andel over 28 dager (95 % KI), %	1,47 (0,70, 3,05)	11,71 (9,18, 14,89)
Reduksjon i forhold til placebo (95 % KI)	-10,25 (-13,28, -7,21)	
p-verdi	p < 0,0001	
Serologisk positiv	n = 540	n = 528
Pasienter med sykehusinnleggelse eller død <sup>a</sup> (%)	1 (0,2 %)	8 (1,5 %)
Estimert andel over 28 dager (95 % KI), %	0,19 (0,03, 1,31)	1,52 (0,76, 3,02)
Reduksjon i forhold til placebo (95 % KI)	-1,34 (-2,45, -0,23)	
p-verdi	p = 0,0180	

Forkortelser: KI = konfidensintervall; mITT = modifisert intent-to-treat. Alle deltakerne som ble randomisert til å få studielegemiddel, som tok minst 1 dose av studielegemidlet, og som ved baseline ikke fikk eller var forventet å få behandling med monoklonalt antistoff mot covid-19, og ble behandlet ≤ 5 dager etter covid-19-symptomdebut.

Seropositivitet ble definert hvis resultatene var positive i en serologisk immunanalyse spesifikk for vertsantistoffer mot enten S- eller N-virusproteiner.

Forskjellen på prosentandelen i de 2 behandlingsgruppene og dets 95 % konfidensintervall basert på normaltilnærming av dataene, er presentert.

- a. Covid-19-relatert sykehusinnleggelse eller død uansett årsak.

Effekteresultater for mITT1 var samsvarende på tvers av undergrupper av deltakere, inkludert alder (≥ 65 år), KMI (KMI > 25 og KMI > 30) og diabetes.

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

## Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Paxlovid i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Farmakokinetikken til nirmatrelvir/ritonavir har blitt studert hos friske deltakere.

Ritonavir administreres sammen med nirmatrelvir som en farmakokinetisk forsterker, noe som fører til høyere systemiske konsentrasjoner av nirmatrelvir.

Ved gjentatt dosering av nirmatrelvir/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg og 500 mg/100 mg administrert to ganger daglig, ser økningen i systemisk eksponering ved steady-state ut til å være mindre enn doseproporsjonal. Ved administrering av flere doser over 10 dager ble steady-state oppnådd på dag 2 med omtrent 2 ganger akkumulering. Systemisk eksponering på dag 5 var lik dag 10 for alle doser.

### Absorpsjon

Etter oral administrering av en enkeltdose nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg var det geometriske gjennomsnittet for nirmatrelvir  $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$  ved steady-state henholdsvis 2,21 mikrog/ml og 23,01 mikrog\*t/ml. Median tid til  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) var 3,00 timer. Den aritmetiske gjennomsnittlige terminale eliminasjonshalveringstiden var 6,1 timer.

Etter oral administrering av en enkeltdose nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg var det geometriske gjennomsnittet for ritonavir  $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$  henholdsvis 0,36 mikrog/ml og 3,60 mikrog\*t/ml. Median tid til  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) var 3,98 timer. Den aritmetiske gjennomsnittlige terminale eliminasjonshalveringstiden var 6,1 timer.

### *Effekt av mat på oral absorpsjon*

Ved administrering av nirmatrelvir som suspensjon og ritonavir-tabletter samtidig med et fettrikt måltid økte eksponeringen for nirmatrelvir (cirka 15 % økning i gjennomsnittlig  $C_{max}$  og 1,6 % økning i gjennomsnittlig  $AUC_{last}$ ) i forhold til fastende tilstand.

### Distribusjon

Proteinbindingsgraden for nirmatrelvir i humant plasma er cirka 69 %.

Proteinbindingsgraden for ritonavir i humant plasma er cirka 98–99 %.

### Biotransformasjon

*In vitro*-studier som vurderte nirmatrelvir uten samtidig administrert ritonavir, tyder på at nirmatrelvir primært metaboliseres av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Administrering av nirmatrelvir med ritonavir hemmer imidlertid metabolismen av nirmatrelvir. I plasma var den eneste legemiddelrelaterte observerte stoffet uendret nirmatrelvir. Mindre oksidative metabolitter ble observert i feces og urin.

*In vitro*-studier med humane levermikrosomer har vist at CYP3A er den isoformen som hovedsakelig er involvert i metabolismen av ritonavir, selv om CYP2D6 også bidrar til dannelsen av oksidasjonsmetabolitten M-2.



## Eliminasjon

Den primære eliminasjonsveien for nirmatrelvir ved administrering med ritonavir var utskillelse av intakt legemiddel via nyrene. Omtrent 49,6 % og 35,3 % av den administrerte dosen av nirmatrelvir 300 mg ble gjenfunnet i henholdsvis urin og feces. Nirmatrelvir var den dominerende legemiddelrelaterte stoffet, med små mengder metabolitter som oppsto fra hydrolysereaksjoner i ekskret. I plasma var det eneste kvantifiserbare legemiddelrelaterte stoffet uendret nirmatrelvir.

Studier hos mennesker med radioaktivt merket ritonavir viste at ritonavir hovedsakelig elimineres via det hepatobiliære system, da cirka 86 % av merkingen ble gjenfunnet i feces, hvorav en del anses å være uabsorbert ritonavir.

## Spesifikke populasjoner

Farmakokinetikken til nirmatrelvir/ritonavir basert på alder og kjønn har ikke blitt evaluert.

### *Rase eller etnisitet*

Systemisk eksponering hos japanske deltakere var numerisk lavere, men skilte seg ikke klinisk signifikant fra systemisk eksponering hos vestlige deltakere.

### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Sammenlignet med friske forsøkspersoner uten nedsatt nyrefunksjon var  $C_{max}$  og AUC for nirmatrelvir hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon henholdsvis 30 % og 24 % høyere, hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon henholdsvis 38 % og 87 % høyere, og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon henholdsvis 48 % og 204 % høyere.

### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetikken til nirmatrelvir hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon, var ikke signifikant forskjellig fra farmakokinetikken hos friske forsøkspersoner uten nedsatt leverfunksjon. Justert geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) for  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  for nirmatrelvir ved sammenligning av moderat nedsatt leverfunksjon (test) og normal leverfunksjon (referanse), var henholdsvis 98,78 % (70,65 %; 138,12 %) og 101,96 % (74,20 %; 140,11 %).

Nirmatrelvir/ritonavir er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

## Interaksjonsstudier utført med nirmatrelvir/ritonavir

CYP3A4 var den viktigste bidragsyteren til den oksidative metabolismen av nirmatrelvir da nirmatrelvir ble testet alene i humane levermikrosomer. Ritonavir hemmer CYP3A og øker plasmakonsentrasjonen av nirmatrelvir og andre legemidler som primært metaboliseres av CYP3A. Til tross for samtidig administrering med ritonavir som en farmakokinetisk forsterker, er det en mulighet for at sterke hemmere og induktorer kan endre farmakokinetikken til nirmatrelvir.

Nirmatrelvir viser ikke reversibel hemming av CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 eller CYP1A2 *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner. Resultater fra en *in vitro*-studie viste at nirmatrelvir kan indusere CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Den kliniske relevansen er ukjent.

Basert på *in vitro*-data har nirmatrelvir et lavt potensial til å hemme BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 og OCT2. Det er potensial for at nirmatrelvir hemmer MDR1, MATE1, OCT1 og OATP1B1 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført prekliniske sikkerhetsstudier av nirmatrelvir i kombinasjon med ritonavir.

#### Nirmatrelvir

Studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet viste ingen risiko som følge av nirmatrelvir. Det ble ikke observert bivirkninger i studier på fertilitet, embryoføtal utvikling, eller pre- og postnatal utvikling hos rotter. En studie på drektige kaniner viste en reduksjon i fostervekt i fravær av signifikant maternal toksisitet. Systemisk eksponering (AUC<sub>24</sub>) hos kaniner ved maksimal dose uten bivirkning på fostervekten ble estimert til å være cirka 3 ganger høyere enn eksponeringen hos mennesker ved den anbefalte terapeutisk dosen av Paxlovid.

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med nirmatrelvir.

#### Ritonavir

Studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering hos dyr viste at lever, retina, skjoldbruskkjertel og nyrer er de viktigste målorganene. Leverforandringene var levercellulære, biliære og fagocytiske og var ledsaget av økte leverenzymverdier. Hyperplasi av retinalt pigmentepitel (RPE) og degenerering av retina ble registrert i alle studier med ritonavir hos gnagere, men forekom ikke hos hund. Ultrastrukturelle tegn antyder at forandringene i retina kan være sekundære til fosfolipidose. Det kunne imidlertid ikke påvises legemiddelrelaterte øyeforandringer i kliniske studier. Alle forandringer i skjoldbruskkjertelen var reversible ved seponering av ritonavir. Kliniske studier har ikke vist klinisk signifikante endringer i skjoldbruskkjertelfunksjonsprøver.

Nyreforandringer, inkludert tubulær degenerasjon, kronisk inflammasjon og proteinuri, ble registrert hos rotter. Dette tolkes som forårsaket av en artsspesifikk, spontan sykdom. Ingen klinisk signifikante nyreforandringer ble påvist i kliniske studier.

Gentoksisitetsstudier viste ingen risiko på grunn av ritonavir. Langvarige karsinogenitetsstudier med ritonavir hos mus og rotter viste tumorigent potensiale for de testede artene, men dette anses å være irrelevant for mennesker. Ritonavir ga ingen effekter på fertilitet hos rotter. Utviklingstoksisitet som ble observert hos rotter (embryoletalitet, redusert fostervekt, forsinket ossifisering og viscerale endringer, inkludert forsinket nedsenking av testikler), forekom hovedsakelig ved doser som var toksiske for mordyret. Utviklingstoksisitet hos kaniner (embryoletalitet, redusert kullstørrelse og redusert fostervekt) forekom ved doser som var toksiske for mordyret.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

#### Nirmatrelvir filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Laktosemonohydrat

Krysskarmellosenatrium

Silika, kolloidal

Natriumstearylfumarat

Filmdrasjering:

Hydroksypropylmetylcellulose (E 464)

Titandioksid (E 171)

Polyetylenglykol (E 1521)

Jernoksid, rødt (E 172)

### Ritonavir filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne:

Kopovidon

Sorbitanlaurat

Silika, kolloidal vannfri (E 551)

Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt

Natriumstearylfumarat

Filmdrasjering:

Hypromellose (E 464)

Titandioksid (E 171)

Makrogol (E 1521)

Hydroksypropylcellulose (E 463)

Talkum (E 553b)

Silika, kolloidal vannfri (E 551)

Polysorbat 80 (E 433)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterbrett av OPA/Al/PVC-folie med 30 tabletter.

Paxlovid er pakket i en eske med totalt 30 tabletter fordelt på 5 blisterbrett. Hvert blisterbrett inneholder én døgndose.

Hvert blisterbrett med én døgndose inneholder 4 nirmatrelvir-tabletter og 2 ritonavir-tabletter til morgen- og kveldsdose.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1625/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. januar 2022

Dato for siste fornyelse: 28. november 2022

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK  
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

## **A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Tyskland

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Irland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Forfallsdato</b>
For å forbedre beskrivelsen av kontrollstrategien og for å bekrefte en konsistent urenhetsprofil, bør ytterligere detaljer inkluderes i fremstillingsprosessen for virkestoffet nirmatrelvir for kommersiell forsyning.	30. juni 2022
For å sikre omfattende kontroll av urenheter gjennom hele produksjonen av legemidlet, bør kontrollstrategien for urenheter i virkestoffet nirmatrelvir, inkludert kirale urenheter og virkestoffet, være fullstendig etablert.	30. juni 2022
For å sikre omfattende kontroll av urenheter gjennom hele produksjonen av legemidlet, bør fullstendige valideringsdata for HPLC-analysemetoden og urenhetesting, samt metoden for restopløsning som brukes for kontroll av virkestoffet nirmatrelvir, oppgis.	30. juni 2022

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTTERESKE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmdrasjerte tabletter  
nirmatrelvir + ritonavir

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver rosa filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg nirmatrelvir  
Hver hvite filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg ritonavir

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

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

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Skann QR-koden for produktinformasjon på lokalt språk.  
URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1625/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Paxlovid

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Paxlovid  
nirmatrelovir 150 mg tablett  
ritonavir 100 mg tablett

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer (logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Paxlovid 150 mg + 100 mg filmdrasjerte tabletter** nirmatrelvir + ritonavir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Paxlovid er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Paxlovid
3. Hvordan du bruker Paxlovid
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Paxlovid
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Paxlovid er og hva det brukes mot**

Paxlovid inneholder de to virkestoffene nirmatrelvir og ritonavir i to forskjellige tabletter. Paxlovid er et antiviralt legemiddel som brukes til å behandle voksne med covid-19 som ikke trenger ekstra oksygen, og som har høy risiko for å utvikle alvorlig sykdom.

Covid-19 er forårsaket av et virus som kalles koronavirus. Paxlovid forhindrer at viruset formerer seg i cellene og forhindrer dermed videre formering av viruset i kroppen. Dette kan hjelpe kroppen din til å bekjempe virusinfeksjonen og kan hindre at du blir alvorlig syk.

Snakk med lege hvis symptomene blir verre eller ikke blir bedre etter 5 dager.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Paxlovid**

##### **Bruk ikke Paxlovid**

- dersom du er allergisk overfor nirmatrelvir, ritonavir eller noen av de andre innholdsstoffene i Paxlovid (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du bruker noen av følgende legemidler. Hvis du tar Paxlovid sammen med disse legemidlene, kan du få alvorlige eller livstruende bivirkninger, eller de kan påvirke hvordan Paxlovid virker:
  - alfuzosin (brukes til behandling av symptomer på forstørret prostata)
  - ranolazin (brukes til behandling av kroniske brystmerter (angina))
  - amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, kinidin (brukes til behandling av hjertelidelser og til korrigerende av uregelmessige hjerteslag)
  - fusidinsyre, rifampicin (brukes til behandling av bakterieinfeksjoner)
  - apalutamid, neratinib, venetoklaks (brukes til behandling av kreft)
  - karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (brukes til å forebygge og kontrollere anfall/kramper)

- kolkisin (brukes til behandling av urinsyregikt)
- terfenadin (brukes til behandling av allergi)
- lurasidon (brukes til behandling av schizofreni)
- pimozid, klozapin, kvetiapin (brukes til behandling av schizofreni, bipolar lidelse, alvorlig depresjon og unormale tanker eller følelser)
- silodosin (brukes til behandling av forstørret prostatakjertel)
- eplerenon og ivabradin (brukes til behandling av problemer med hjerte og/eller blodkar)
- dihydroergotamin og ergotamin (brukes til behandling av migrene)
- ergonovin og metylergonovin (brukes til å stanse kraftig blødning som kan forekomme etter fødsel eller abort)
- cisaprid (brukes til å lindre visse mageproblemer)
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) (naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon og angst)
- voklosporin (brukes til behandling av immunsykdommer)
- lovastatin, simvastatin, lomitapid (brukes til å senke kolesterolmengden i blodet)
- eletriptan (brukes til behandling av migrene)
- avanafil, vardenafil (brukes til behandling av erektil dysfunksjon [kalles også impotens])
- sildenafil, tadalafil (brukes til behandling av erektil dysfunksjon [kalles også impotens]) eller til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungearterien)
- klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam tatt gjennom munnen (brukes til å lindre angst og/eller søvnproblemer)
- tolvaptan brukes til behandling av hyponatremi (lave natriumnivåer i blodet)

## **Advarsler og forsiktighetsregler**

### **Allergiske reaksjoner**

Allergiske reaksjoner, inkludert alvorlige allergiske reaksjoner (kalt anafylaksi), kan oppstå hos personer som tar Paxlovid, selv etter kun én dose. Slutt å ta Paxlovid, og kontakt lege umiddelbart hvis du får noen av følgende symptomer på allergiske reaksjoner:

- problemer med å svelge eller puste
- hevelse i tunge, munn og ansikt
- tetthet i svelget
- heshet
- kløe
- hudutslett

### **Lever sykdom**

Informér legen din hvis du har eller har hatt leversykdom. Avvik i leverenzymmer, hepatitt og gulsott har forekommet hos pasienter som får ritonavir.

### **Nyresykdom**

Informér legen din dersom du har eller har hatt en nyresykdom.

### **Risiko for utvikling av hiv-1-resistens**

Hvis du har ubehandlet eller ukontrollert hiv-infeksjon, kan Paxlovid føre til at enkelte legemidler mot hiv ikke fungerer like godt lenger.

### **Barn og ungdom**

Paxlovid skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år, fordi Paxlovid ikke er studert hos barn og ungdom.

### **Andre legemidler og Paxlovid**

Det er andre legemidler som ikke bør brukes sammen med Paxlovid. Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler:

- legemidler som brukes til kreftbehandling, som afatinib, abemaciclib, apalutamid, ceritinib, dasatinib, enkorafenib, fostamatinib, ibrutinib, nilotinib, vinblastin og vinkristin

- blodfortynnende legemidler (antikoagulanter), som warfarin, rivaroksaban og dabigatran
- legemidler som brukes til behandling av krampeanfoll, som divalproeks, lamotrigin
- legemidler som brukes ved røykeslutt, som bupropion
- legemidler som brukes til behandling av allergi, som feksofenadin og loratadin
- legemidler som brukes til behandling av soppinfeksjoner (antifungale midler), som itrakonazol og vorikonazol
- legemidler som brukes til behandling av Cushings syndrom, når kroppen produserer for mye kortisol, som ketokonazol-tabletter
- legemidler som brukes til behandling av hiv-infeksjon, som efavirenz, maravirok, raltegravir og zidovudin
- legemidler som brukes til behandling av infeksjoner (f.eks. antibiotika og antimykobakterielle midler), som atovakvon, klaritromycin, erytromycin, bedakvilin, rifabutin, delamanid og sulfametoksazol/trimetoprim
- legemidler som brukes til behandling av mentale lidelser eller stemningsleieforstyrrelser, som haloperidol, risperidon og tioridazin
- legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk i blodårene som forsyner lungene med oksygen, som bosentan og riociguat
- legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk (hypertensjon), som amlodipin, diltiazem, lerkanidipin og nifedipin
- legemidler som brukes til behandling av hjertelidelser og korrigering av uregelmessige hjerteslag, som digoksin
- legemidler som brukes til behandling av infeksjon med hepatitt C-virus, som glekaprevir/pibrentasvir
- legemidler som brukes til å redusere kolesterol i blodet, som atorvastatin, fluvastatin, pravastatin og rosuvastatin
- legemidler som brukes til å undertrykke immunsystemet, som ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus
- legemidler som brukes til behandling av sterke smerter, som morfin, fentanyl, metadon, buprenorfin, andre morfinlignende legemidler, og piroksikam
- legemidler som brukes som avslappende, søvndyssende midler og som sovemedisin, som alprazolam, buspiron og zolpidem
- steroider, inkludert kortikosteroider, som brukes til behandling av betennelse (inflammasjon), som betametason, budesonid, ciklesonid, deksametason, flutikason, prednisolon, prednison og triamcinolon
- legemidler som brukes til behandling av astma og andre lungerelaterte problemer, som kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), som salmeterol og teofyllin
- legemidler som brukes til behandling av depresjon, som amitriptylin, fluoksetin, imipramin, nortriptylin, paroksetin og sertralin
- legemidler som brukes til erstatningsbehandling med skjoldbruskkjertelhormon, som levotyroksin
- noen av de følgende spesifiserte legemidler:
  - p-piller eller p-plaster som inneholder etinyløstradiol, som brukes til forebygging av graviditet
  - midazolam gitt som injeksjon (brukes til sedasjon (våken, men svært avslappet og rolig eller døsigg tilstand under en medisinsk test eller prosedyre) eller anestesi (bedøvelse))

Mange legemidler påvirker eller påvirkes av Paxlovid. **Ha en liste over legemidlene du tar, som du kan vise til lege og apotek.** Du skal ikke begynne med et nytt legemiddel uten å snakke med lege først. Legen kan fortelle deg om det er trygt å bruke Paxlovid sammen med andre legemidler.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det finnes ikke nok informasjon til å vite sikkert om Paxlovid er trygt å bruke ved graviditet. Hvis du er gravid, er det ikke anbefalt å bruke Paxlovid med mindre den kliniske tilstanden din krever denne behandlingen. Det anbefales at du avstår fra seksuell aktivitet eller bruker prevensjon mens du bruker



Paxlovid, og som en forholdsregel i minst 7 dager etter avsluttet behandling. Paxlovid kan redusere effekten av hormonell prevensjon. Hvis du bruker hormonell prevensjon, anbefales det derfor at du bruker kondom eller annen ikke-hormonell prevensjonsmetode. Legen din vil gi deg råd om hvor lenge dette er nødvendig.

Det finnes ikke noe informasjon om bruk av Paxlovid under amming. Du skal ikke amme mens du bruker Paxlovid, og som en forholdsregel i minst 7 dager etter avsluttet behandling.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Paxlovid forventes å ikke ha noen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Paxlovid inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### **Paxlovid inneholder natrium**

Hver tablett med nirmatrelvir og ritonavir inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Paxlovid**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Paxlovid består av 2 legemidler: nirmatrelvir og ritonavir. Den anbefalte dosen er 2 tabletter nirmatrelvir (rosa tablett) sammen med 1 tablett ritonavir (hvit tablett) tatt via munnen to ganger daglig (om morgenen og kvelden).

Behandlingsvarigheten er 5 dager. Ta alle 3 tabletter samtidig ved hver dose.

Snakk med lege hvis du har nyresykdom. Legen vil gi deg tilpasset dose Paxlovid.

Svelg tablettene hele. Tablettene skal ikke tygges, deles eller knuses. Paxlovid kan tas med eller uten mat.

### **Dersom du tar for mye av Paxlovid**

Dersom du har tatt for mye Paxlovid, skal du umiddelbart kontakte lege eller oppsøke legevakt.

### **Dersom du har glemt å ta Paxlovid**

Dersom du har glemt å ta en dose Paxlovid, og det har gått mindre enn 8 timer etter at den vanligvis tas, skal du ta den så snart du kommer på det. Hvis du glemmer en dose, og det har gått mer enn 8 timer, hopp over den glemte dosen og ta neste dose til vanlig tid. Ikke ta 2 doser Paxlovid samtidig.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Paxlovid**

Selv om du føler deg bedre, skal du ikke slutte å bruke Paxlovid uten å snakke med lege først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Vanlige:** kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer

- Diaré
- Oppkast
- Kvalme
- Endret smaksopfatning
- Hodepine

**Mindre vanlige:** kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer

- Allergiske reaksjoner (som kløe eller hudutslett)
- Buksmerter

**Sjeldne:** kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer

- Alvorlig allergisk reaksjon kalt anafylaksi (som hevelse i tunge, munn og ansikt, problemer med å svelge eller puste, tetthet i svelget eller heshet)
- Generell uvelhetsfølelse

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Paxlovid

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Paxlovid

- Virkestoffer er nirmatrelvir og ritonavir.
  - Hver rosa, filmdrasjerte nirmatrelvir-tablett inneholder 150 mg nirmatrelvir.
  - Hver hvite, filmdrasjerte ritonavir-tablett inneholder 100 mg ritonavir.
- Andre innholdsstoffer i nirmatrelvir-tabletten er mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat (se avsnitt 2, "Paxlovid inneholder laktose"), krysskarmellosenatrium, kolloidal silika og natriumstearylfumarat (se avsnitt 2, "Paxlovid inneholder natrium"). Filmdrasjeringen inneholder hydroksypropylmetylcellulose, titandioksid, polyetylen glykol og rødt jernoksid.
- Andre innholdsstoffer i ritonavir-tabletten er kopovidon, sorbitanlaurat, kolloidal vannfri silika, vannfritt kalsiumhydrogenfosfat, natriumstearylfumarat. Filmdrasjeringen inneholder hypromellose, titandioksid, makrogol, hydroksypropylcellulose, talkum, kolloidal vannfri silika og polysorbat 80.

### Hvordan Paxlovid ser ut og innholdet i pakningen

Paxlovid filmdrasjerte tabletter er pakket i en eske med totalt 30 tabletter fordelt på 5 blisterbrett. Hvert blisterbrett inneholder én døgndose.

Hvert blisterbrett med én døgndose inneholder 4 nirmatrelvir-tabletter (150 mg i hver) og 2 ritonavir-tabletter (100 mg i hver) og angir hvilke tabletter som skal tas om morgenen og om kvelden (solsymbol og månesymbol).

Nirmatrelvir 150 mg filmdrasjerte tabletter er rosa, ovale og preget med "PFE" på den ene siden og "3CL" på den andre siden.

Ritonavir 100 mg filmdrasjerte tabletter er hvite til off-white, kapselformede og preget med "H" på den ene siden og "R9" på den andre siden.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Tyskland

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

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

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ.: +30 210 6785800

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Skann koden med en smarttelefon for å få pakningsvedlegget på andre språk.



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

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency):  
<http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).