

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje rosa filmdragerad tablett innehåller 150 mg nirmatrelvir.

Varje vit filmdragerad tablett innehåller 100 mg ritonavir.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje rosa 150 mg filmdragerad tablett av nirmatrelvir innehåller 176 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Nirmatrelvir

Filmdragerad tablett (tablett).

Rosa, oval, med en ungefärlig storlek på 17,6 mm på längden och 8,6 mm på bredden, präglade med "PFE" på ena sidan och "3CL" på den andra sidan.

Ritonavir

Filmdragerad tablett (tablett).

Vita till benvita, kapselformade tabletter, med en ungefärlig storlek på 17,1 mm på längden och 9,1 mm på bredden, präglade med "H" på ena sidan och "R9" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paxlovid är avsett för behandling av coronavirussjukdom 2019 (covid-19) hos vuxna och barn från 6 års ålder som väger minst 20 kg som inte behöver syrgastillförsel och har ökad risk för sjukdomsprogression till svår covid-19 (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen för vuxna är 300 mg nirmatrelvir (två 150 mg-tabletter) med 100 mg ritonavir (en 100 mg-tablett) som alla tas samtidigt oralt var 12:e timme i 5 dagar.

Pediatrika patienter från 6 års ålder som väger minst 20 kg

Den rekommenderade dosen för pediatrika patienter från 6 års ålder som väger minst 20 kg visas i tabell 1 nedan.

Tabell 1: Rekommenderad dos för pediatrika patienter från 6 års ålder som väger minst 20 kg

Patientpopulation	Rekommenderad dos
Pediatrika patienter ≥ 6 år som väger ≥ 40 kg	300 mg nirmatrelvir (två 150 mg-tabletter) med 100 mg ritonavir (en 100 mg-tablett) som alla tas oralt samtidigt var 12:e timme i 5 dagar
Pediatrika patienter ≥ 6 år som väger ≥ 20 till < 40 kg	150 mg nirmatrelvir (en 150 mg-tablett) med 100 mg ritonavir (en 100 mg-tablett) som tas oralt samtidigt var 12:e timme i 5 dagar

Särskild uppmärksamhet för pediatrika patienter från 6 års ålder som väger minst 20 kg men mindre än 40 kg

Det finns en specifik förpackning för pediatrika patienter från 6 års ålder som väger minst 20 kg men mindre än 40 kg. Förpackningen innehåller 5 blisterkartor med två separata delar som vardera innehåller en tablett med nirmatrelvir och en tablett med ritonavir för administrering var 12:e timme.

Paxlovid ska administreras så snart som möjligt efter att en diagnos av covid-19 har ställts och inom 5 dagar från symtomdebut. Det rekommenderas att hela 5-dagarsbehandlingen fullföljs även om patienten behöver sjukhusinläggning på grund av svår eller kritisk covid-19 efter att ha påbörjat behandlingen med detta läkemedel.

Om patienten glömt att ta en dos, och det gått mindre än 8 timmar sedan den normalt skulle ha tagits, ska patienten ta dosen så snart som möjligt och därefter återuppta ordinarie doseringsschema. Om patienten glömt att ta en dos, och det gått mer än 8 timmar, ska patienten inte ta den glömda dosen, utan istället ta nästa dos vid schemalagd tidpunkt. Patienten ska inte ta dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] ≥ 60 till < 90 ml/min). Hos vuxna patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR ≥ 30 till < 60 ml/min) eller gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min, inklusive patienter med terminal njursjukdom [ESRD] under hemodialys) ska dosen sänkas enligt beskrivningen i tabell 2 för att undvika överexponering. Behandlingen ska administreras vid ungefär samma tid varje dag i 5 dagar. På dagar som patienter med gravt nedsatt njurfunktion genomgår hemodialys ska dosen administreras efter hemodialysen (se avsnitt 5.2).

Tabell 2: Rekommenderad dos och regim för vuxna patienter med nedsatt njurfunktion

Njurfunktion	Behandlingsdagar	Dos och dosfrekvens
Måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR ≥ 30 till < 60 ml/min)	Dag 1–5	150 mg nirmatrelvir (en 150 mg-tablett) med 100 mg ritonavir (en 100 mg-tablett) var 12:e timme
Gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min) inklusive de som behöver hemodialys	Dag 1	300 mg nirmatrelvir (två 150 mg-tabletter) med 100 mg ritonavir (en 100 mg-tablett) en gång
	Dag 2–5	150 mg nirmatrelvir (en 150 mg-tablett) med 100 mg ritonavir (en 100 mg-tablett) en gång dagligen

Förkortning: eGFR= uppskattad glomerulär filtrationshastighet.

Särskild uppmärksamhet för patienter med MÅTTLIGT nedsatt njurfunktion

Det finns en förpackning specifikt för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Den förpackningen innehåller 5 blisterkartor med två separata delar som vardera innehåller en tablett med nirmatrelvir och en tablett med ritonavir för administrering var 12:e timme.

Särskild uppmärksamhet för patienter med GRAVT nedsatt njurfunktion

Det finns en förpackning specifikt för patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Förpackningen innehåller 1 blisterkarta med en separat del som innehåller två tabletter med nirmatrelvir och en tablett med ritonavir för administrering en gång dag 1, samt fyra ytterligare separata delar som vardera innehåller en tablett med nirmatrelvir och en tablett med ritonavir för administrering en gång dagligen dag 2 till 5.

Säkerheten och farmakokinetiken för nirmatrelvir/ritonavir har inte undersökts hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion, men dosreduktionen för pediatrika patienter från 6 års ålder som väger minst 40 kg och med nedsatt njurfunktion, ska följa samma rekommendation som för vuxna med samma grad av nedsatt njurfunktion (se tabell 2) (se avsnitt 5.2).

Dosen för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion som väger mindre än 40 kg har inte fastställts.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med antingen lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion. Paxlovid bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt (Child-Pugh klass C) leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Gravt immunsupprimerad population

Data är begränsade för individer med grav immunsuppression. En behandlingsduration på 10 dagar kan bidra till att minska risken för viral reboundeffekt hos patienter med grav immunsuppression (t.ex. vid aktiv hematologisk malignitet, hematopoetisk stamcellstransplantation, CAR-T-cellsterapi eller behandling med B-cellsdepletion) (se avsnitt 5.1).

Samtidig behandling med ritonavir- eller kobicistat-innehållande regim

Ingen dosjustering är nödvändig. Patienter som diagnostiserats med infektion med humant immunbristvirus (hiv) eller hepatit C-virus (HCV) och som får ritonavir- eller kobicistat-innehållande regim bör fortsätta sin behandling enligt indikation.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Paxlovid för pediatrika patienter under 6 års ålder eller som väger mindre än 20 kg har inte fastställts.

Pediatrik dosering för pediatrika patienter från 6 års ålder som väger minst 20 kg baseras på resultaten av en pediatrik studie (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

För oral användning.

Nirmatrelvir måste administreras samtidigt med ritonavir. Om nirmatrelvir inte administreras samtidigt med ritonavir på ett korrekt sätt leder det till att plasmanivåerna av den aktiva substansen inte räcker för att uppnå önskad effekt.

Detta läkemedel kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2). Tabletterna ska sväljas hela och inte tuggas, brytas eller krossas, eftersom inga data finns tillgängliga för närvarande.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Läkemedel som anges i listan nedan är en vägledning och ska inte anses vara en uttömmande förteckning över alla läkemedel som är kontraindicerade med Paxlovid.

Läkemedel som är starkt beroende av CYP3A för clearance och för vilka förhöjda koncentrationer i plasma är förknippade med allvarliga och/eller livshotande reaktioner.

- Adrenerga alfa-1-receptorblockerare: alfuzosin
- Kärilvidgande medel: ranolazin
- Antiarytmika: dronedaron, propafenon, kinidin
- Cancerläkemedel: neratinib, venetoklax
- Giktmedel: kolkicin
- Antihistaminer: terfenadin
- Antipsykotika/neuroleptika: lurasidon, pimozid, kvetiapin
- Läkemedel mot benign prostatahyperplasi: silodosin
- Kardiovaskulära läkemedel: eplerenon, ivabradin
- Ergotderivat: dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin
- Motilitetsfrämjande medel: cisaprid
- Immunsuppressiva läkemedel: voklosporin
- Lipidmodifierande medel:
 - o HMG Co-A-reduktashämmare: lovastatin, simvastatin
 - o Hämmare av mikrosomalt triglyceridtransferprotein (MTTP): lomitapid
- Läkemedel vid migrän: eletriptan
- Mineralkortikoidreceptorantagonister: finerenon
- Neuroleptika: kariprazin
- Opioidantagonister: naloxegol
- PDE5-hämmare: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedativa läkemedel/hypnotika: klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt midazolam och triazolam
- Vasopressinantagonister: tolvaptan

Läkemedel som är potenta CYP3A-inducerare där signifikant minskade koncentrationer av nirmatrelvir/ritonavir i plasma kan vara förknippade med eventuell förlust av virologiskt svar och möjlig resistens.

- Antibiotika: rifampicin, rifapentin
- Cancerläkemedel: apalutamid, enzalutamid
- Antikonvulsiva medel: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon
- CFTR-förstärkare (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator): lumakaftor/ivakaftor
- Traditionellt växtbaserat läkemedel: johannesört (*Hypericum perforatum*)

Paxlovid kan inte sättas in omedelbart efter utsättning av CYP3A4-inducerare eftersom den inducerande effekten kan dröja kvar efter utsättning av CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.5).

Ett tvärvetenskapligt tillvägagångssätt (med exempelvis läkare och specialister inom klinisk farmakologi) ska övervägas för att fastställa den lämpliga tidpunkten för insättning av Paxlovid med hänsyn taget till kvardröjande effekt av den nyligen utsatta CYP3A-induceraren samt att Paxlovid behöver sättas in inom 5 dagar efter symtomdebut.

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för allvarliga biverkningar på grund av interaktioner med andra läkemedel

Hantering av läkemedelsinteraktioner hos högriskpatienter med covid-19 som får flera läkemedel samtidigt kan vara komplex och kräver en grundlig förståelse av karaktär och omfattning av

interaktioner med alla samtidiga läkemedel. Hos vissa patienter ska ett tvärvetenskapligt tillvägagångssätt (med exempelvis läkare och specialister inom klinisk farmakologi) övervägas för hantering av läkemedelsinteraktioner, särskilt om samtidiga läkemedel pausas, dosen sänks eller om övervakning av biverkningar är nödvändig.

Effekter av Paxlovid på andra läkemedel

Insättning av Paxlovid, en CYP3A-hämmare, hos patienter som får läkemedel som metaboliseras av CYP3A eller insättning av läkemedel som metaboliseras av CYP3A hos patienter som redan får Paxlovid kan öka plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras av CYP3A (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av Paxlovid med kalcineurinhämmare och mTOR-hämmare

Konsultation med en multidisciplinär grupp (t.ex. läkare, specialister inom immunsuppressiv behandling och/eller specialister inom klinisk farmakologi) krävs för att hantera komplexiteten vid sådan samtidig användning genom noggrann och regelbunden övervakning av blodkoncentrationer av det immunsuppressiva läkemedlet och justering av dosen av det immunsuppressiva läkemedlet i enlighet med de senaste riktlinjerna (se avsnitt 4.5).

Effekter av andra läkemedel på Paxlovid

Insättning av läkemedel som hämmar eller inducerar CYP3A kan öka respektive minska koncentrationerna av Paxlovid.

Dessa interaktioner kan leda till:

- Kliniskt signifikanta biverkningar med allvarliga, livshotande eller dödliga händelser på grund av högre exponering av samtidiga läkemedel.
- Kliniskt signifikanta biverkningar på grund av högre exponering av Paxlovid.
- Förlust av terapeutisk effekt av Paxlovid och möjlig utveckling av resistens hos viruset.

Se tabell 3 för läkemedel som är kontraindicerade för samtidig användning med nirmatrelvir/ritonavir och för potentiellt signifikanta interaktioner med andra läkemedel (se avsnitt 4.5). Risken för interaktioner med andra läkemedel ska övervägas före och under behandling med Paxlovid. Samtidiga läkemedel ska granskas under behandling med Paxlovid och patienten ska följas avseende biverkningar förknippade med de samtidiga läkemedlen.

Överkänslighetsreaktioner

Anafylaxi, överkänslighetsreaktioner och allvarliga hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrolis och Stevens-Johnsons syndrom) har rapporterats med Paxlovid (se avsnitt 4.8). Vid kliniska tecken och symtom på en kliniskt signifikant överkänslighetsreaktion eller anafylaxi, sätt omedelbart ut detta läkemedel och sätt in lämpliga läkemedel och/eller understödande vård.

Gravt nedsatt leverfunktion

Inga farmakokinetiska och kliniska data finns tillgängliga från patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Detta läkemedel bör därför inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Levertoxicitet

Förhöjda nivåer av levertransaminaser, klinisk hepatit och gulsot har förekommit hos patienter som får ritonavir. Försiktighet bör därför iakttas vid administrering av detta läkemedel till patienter med befintliga leversjukdomar, avvikande leverenzymvärden eller hepatit.

Förhöjt blodtryck

Fall av hypertoni, som i allmänhet är icke-allvarlig och övergående, har rapporterats under behandling med Paxlovid. Särskild uppmärksamhet, inklusive regelbunden övervakning av blodtrycket, är

tillrådligt, i synnerhet hos äldre patienter eftersom de löper högre risk för allvarliga komplikationer av hypertoni.

Risk för utveckling av humant immunbristvirus typ 1 (hiv-1) resistens

Eftersom nirmatrelvir administreras samtidigt med ritonavir kan det finnas en risk för utveckling av hiv-1-resistens mot hiv-proteashämmare hos individer med okontrollerad eller odiagnostiserad hiv-1-infektion.

Hjälpämnen

Laktos

Nirmatrelvir innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Nirmatrelvir- och ritonavirtabletterna innehåller var för sig mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på Paxlovid

Nirmatrelvir och ritonavir är CYP3A-substrat.

Samtidig administrering av Paxlovid och läkemedel som inducerar CYP3A kan minska koncentrationen av nirmatrelvir och ritonavir i plasma och minska den terapeutiska effekten av Paxlovid.

Samtidig administrering av Paxlovid och läkemedel som hämmar CYP3A4 kan öka koncentrationen av nirmatrelvir och ritonavir i plasma.

Effekter av Paxlovid på andra läkemedel

Läkemedel som är CYP3A4-substrat

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) är en stark hämmare av CYP3A och ökar plasmakoncentrationer av läkemedel som primärt metaboliseras av CYP3A. Därför är samtidig administrering av nirmatrelvir/ritonavir och läkemedel som är starkt beroende av CYP3A för clearance och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är förknippade med allvarliga och/eller livshotande händelser kontraindicerad (se tabell 3). Samtidig administrering av andra CYP3A4-substrat som kan leda till potentiellt signifikant interaktion (se tabell 3) ska endast övervägas om fördelarna överväger riskerna.

Läkemedel som är CYP2D6-substrat

Baserat på *in vitro*-studier har ritonavir en hög affinitet för flera cytokrom (CYP) P450-isoformer och kan hämma oxidation i följande rangordning: CYP3A4 > CYP2D6. Samtidig administrering av Paxlovid och läkemedel som är substrat för CYP2D6 kan öka koncentrationen av CYP2D6-substratet.

Läkemedel som är P-glykoproteinsubstrat

Paxlovid har också en hög affinitet för P-glykoprotein (P-gp) och hämmar detta transportprotein; försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling. Effekt och säkerhet ska övervakas noga och, i enlighet med detta, kan dosen sänkas eller samtidig användning undvikas.

Paxlovid kan inducera glukuronidering och oxidation via CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 och därmed öka biotransformeringen av vissa läkemedel som metaboliseras via dessa vägar och kan därmed resultera i minskad systemisk exponering för dessa läkemedel, vilket kan minska eller förkorta deras terapeutiska effekt.

Baserat på *in vitro*-studier finns en risk för nirmatrelvir att hämma MDR1 och OATP1B1 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Särskilda interaktionsstudier som har genomförts med Paxlovid visar att läkemedelsinteraktionerna främst beror på ritonavir. Läkemedelsinteraktioner som gäller för ritonavir gäller därmed för Paxlovid.

Läkemedel som anges i tabell 3 är en vägledning och ska inte anses vara en uttömmande förteckning över alla läkemedel som är kontraindicerade eller kan interagera med nirmatrelvir/ritonavir.

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
Adrenerga alfa-1-receptorblockerare	↑Alfuzosin	Ökade plasmakoncentrationer av alfuzosin kan leda till svår hypotension och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
	↑Tamsulosin	Tamsulosin metaboliseras i hög grad, huvudsakligen av CYP3A4 och CYP2D6, varav båda hämmas av ritonavir. Undvik samtidig användning tillsammans med Paxlovid.
Amfetaminderivat	↑Amfetamin	Ritonavir administrerat i hög dos i enlighet med dess tidigare användning som antiretroviralt läkemedel hämmar troligen CYP2D6 och som ett resultat förväntas det öka koncentrationerna av amfetamin och dess derivat. Noggrann övervakning av biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med Paxlovid.
Analgetika	↑Buprenorfin (57 %, 77 %)	Ökningarna av plasmanivåer av buprenorfin och dess aktiva metabolit ledde inte till någon klinisk signifikant farmakodynamisk förändring i en grupp av opioidtoleranta patienter. Dosjustering av buprenorfin är därför troligen inte nödvändigt då dessa ges tillsammans.
	↑Fentanyl, ↑Oxikodon	Ritonavir hämmar CYP3A4 och som ett resultat förväntas det öka plasmakoncentrationer av dessa narkotiska analgetika. Om samtidig användning med Paxlovid är nödvändig ska en dosminskning av dessa narkotiska analgetika övervägas och terapeutiska effekter och biverkningar (inklusive andningsdepression) ska noggrant övervakas. Se respektive produktresumé för mer information.
	↓Metadon (36 %, 38 %)	Ökade metadondoser kan vara nödvändigt vid samtidig administrering med ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare på grund av inducering av glukuronidering. Övervaka metadonbehandlade patienter noggrant för tecken på abstinenssymtom. Dosjustering bör övervägas baserat på

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
		patientens kliniska svar på metadonbehandling.
	↓Morfin	Morfinnivåer kan minska på grund av inducering av glukuronidering av samtidigt administrerat ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare.
	↑Petidin	Samtidig administrering kan leda till ökade eller mer långvariga opioideffekter. Om samtidig administrering är nödvändig, överväg dosminskning av petidin. Andningsdepression och sedering ska övervakas.
	↓Piroxikam	Minskad exponering av piroxikam på grund av CYP2C9-induktion av Paxlovid.
Kärlvidgande medel	↑Ranolazin	På grund av CYP3A-hämningen orsakad av ritonavir förväntas koncentrationen av ranolazin öka. Samtidig administrering med ranolazin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Antiarytmika	↑Amiodaron, ↑Flekainid	Med tanke på risken för en väsentlig ökning av exponeringen för amiodaron eller flekainid, och därmed även för deras relaterade biverkningar, ska samtidig administrering undvikas om inte en multidisciplinär konsultation kan säkerställa användningen.
	↑Digoxin	Denna interaktion kan bero på en modifiering av P-glykoproteinmedierat utflöde av digoxin då ritonavir doseras som en farmakokinetisk förstärkare. Koncentrationen av digoxin förväntas öka. Övervaka om möjligt digoxinnivåer samt säkerhet och effekt för digoxin.
	↑Disopyramid	Ritonavir kan höja plasmakoncentrationerna av disopyramid, vilket kan resultera i en ökad risk för biverkningar som hjärtarytmier. Försiktighet krävs och övervakning av terapeutiska koncentrationer rekommenderas för disopyramid, om tillgängligt.
	↑Dronedaron, ↑Propafenon, ↑Kinidin	Ritonavir som ges samtidigt höjer troligen plasmakoncentrationerna av dronedaron, propafenon och kinidin och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
Antiastmatiska läkemedel	↓Teofyllin (43 %, 32 %)	En ökad dos av teofyllin kan krävas vid samtidig administrering med ritonavir, på grund av inducering av CYP1A2.
Cancerläkemedel	↑Abemaciclib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A4-hämning av ritonavir. Samtidig administrering av abemaciclib och Paxlovid ska undvikas. Om administrering bedöms som oundviklig, se produktresumén för abemaciclib för rekommendationer om dosjustering. Biverkningar förknippade med abemaciclib ska övervakas.
	↑Afatinib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av bröstcancerresistensprotein (BCRP) och akut hämning av P-glykoprotein orsakad av ritonavir. Graden av ökning av AUC och C _{max} beror på tidpunkten för administrering av ritonavir. Samtidig administrering av afatinib och Paxlovid ska ske med försiktighet (se produktresumén för afatinib). Biverkningar förknippade med afatinib ska övervakas.
	↑Apalutamid	Apalutamid är en måttlig till stark CYP3A4-inducerare och detta kan leda till minskad exponering av nirmatrelvir/ritonavir och potentiell förlust av virologiskt svar. Dessutom kan serumkoncentrationer av apalutamid öka vid samtidig administrering av ritonavir, vilket kan leda till allvarliga biverkningar inklusive kramper. Samtidig användning av Paxlovid och apalutamid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
	↑Ceritinib	Serumkoncentrationerna av ceritinib kan öka på grund av hämning av CYP3A och P-glykoprotein orsakad av ritonavir. Administrering av ceritinib med Paxlovid ska ske med försiktighet. Se produktresumén för ceritinib för rekommendationer om dosjustering. Biverkningar förknippade med ceritinib ska övervakas.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastin, ↑Vinkristin	Serumkoncentrationerna kan öka vid samtidig administrering med ritonavir, vilket kan leda till en ökad risk för biverkningar.

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
	↑Enkorafenib, ↑Ivosidenib	Serumkoncentrationer av enkorafenib eller ivosidenib kan öka vid samtidig administrering med ritonavir, vilket kan öka risken för toxicitet inklusive risk för allvarliga biverkningar som förlängt QT-intervall. Undvik samtidig administrering av enkorafenib eller ivosidenib. Om nyttan bedöms överväga risken och ritonavir måste användas, ska patienter övervakas noggrant med avseende på säkerhet.
	Enzalutamid	Enzalutamid är en stark CYP3A4-inducerare, vilket kan leda till minskad exponering för Paxlovid, potentiell förlust av virologiskt svar och möjlig resistens. Samtidig användning av enzalutamid och Paxlovid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
	↑Fostamatinib	Samtidig administrering av fostamatinib med ritonavir kan öka exponeringen för R406, metaboliten av fostamatinib, vilket resulterar i dosrelaterade biverkningar som levertoxicitet, neutropeni, hypertension eller diarré. Se produktresumén för fostamatinib för rekommendationer om dosreduktion om sådana biverkningar uppstår.
	↑Ibrutinib	Serumkoncentrationerna av ibrutinib kan öka på grund av CYP3A-hämning av ritonavir som resulterar i ökad risk för toxicitet, inklusive risk för tumörlyssyndrom. Samtidig administrering av ibrutinib och ritonavir ska undvikas. Om nyttan bedöms överväga risken och ritonavir måste användas, så ska ibrutinib-dosen reduceras till 140 mg och patienten ska noga monitoreras för eventuell toxicitet.
	↑Neratinib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A4-hämning av ritonavir. Samtidig användning av neratinib med Paxlovid är kontraindicerat på grund av allvarliga och/eller livshotande potentiella reaktioner inklusive levertoxicitet (se avsnitt 4.3).
	↑Venetoklax	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning av ritonavir som resulterar i ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under upptrappningsfasen och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
		produktresumén för venetoklax). För patienter som avslutat upptrappingsfasen och står på en stabil daglig dos venetoklax ska dosen venetoklax minskas till 100 mg eller mindre (eller med minst 75 % om dosen redan har ändrats av annan anledning) när det används med starka CYP3A-hämmare.
Antikoagulantia	↑Apixaban	Kombinerade P-gp- och starka CYP3A4-hämmare ökar nivåerna av apixaban i blodet och risken för blödning. Doseringsrekommendationer för samtidig administrering av apixaban och Paxlovid beror på apixabandosen. För apixabandoser på 5 mg och 10 mg två gånger dagligen ska apixabandosen minskas med 50 %. Undvik samtidig administrering med Paxlovid hos patienter som redan tar apixaban 2,5 mg två gånger dagligen.
	↑Dabigatran (94 %, 133 %)*	Samtidig administrering av Paxlovid förväntas öka koncentrationer av dabigatran och leda till en ökad blödningsrisk. Minska dosen dabigatran eller undvik samtidig användning.
	↑Rivaroxaban (153 %, 53 %)	Hämning av CYP3A och P-glykoprotein leder till ökade plasmanivåer och farmakodynamiska effekter av rivaroxaban som kan leda till en ökad blödningsrisk. Därför rekommenderas inte användning av Paxlovid till patienter som får rivaroxaban.
	Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9 %, 9 %), ↓↔R-Warfarin (33 %)	Inducering av CYP1A2 och CYP2C9 leder till sänkta nivåer av R-warfarin medan liten farmakokinetisk effekt märks på S-warfarin då de administreras tillsammans med ritonavir. Sänkta nivåer R-warfarin kan leda till minskad antikoagulation, därför rekommenderas att antikoagulationsparametrarna övervakas då warfarin administreras samtidigt med ritonavir.
Antikonvulsiva medel	Karbamazepin*, Fenobarbital, Fenytoin, Primidon	Karbamazepin minskar AUC och C _{max} för nirmatrelvir med 55 % respektive 43 %. Fenobarbital, fenotoin och primidon är starka CYP3A4-inducerare och detta kan leda till en minskad exponering av nirmatrelvir och ritonavir och potentiell förlust av virologiskt svar. Samtidig användning av karbamazepin, fenobarbital, fenytoin och primidon med Paxlovid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
	↑Klonazepam	En dosminskning kan behövas för klonazepam vid samtidig administrering med Paxlovid och klinisk övervakning rekommenderas.
	↓Divalproex, Lamotrigin	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare inducerar oxidation via CYP2C9 och glukuronidering och förväntas som ett resultat sänka plasmakoncentrationerna av antikonvulsiva läkemedel. Noggrann övervakning av serumnivåerna eller terapeutiska effekter rekommenderas då dessa läkemedel administreras tillsammans med ritonavir.
Antikortikosteroider	↑Ketokonazol (3,4-faldig, 55 %)	Ritonavir hämmar CYP3A-medierad metabolism av ketokonazol. På grund av en ökad förekomst av gastrointestinala- och leverbiverkningar, ska en dosminskning av ketokonazol övervägas när det ges samtidigt med ritonavir.
Antidepressiva läkemedel	↑Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin	Ritonavir administrerat i hög dos i enlighet med dess tidigare användning som antiretroviralt läkemedel inhiberar troligen CYP2D6 och förväntas som ett resultat öka koncentrationerna av imipramin, amitriptylin, nortriptylin, fluoxetin, paroxetin eller sertralin. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med antiretrovirala doser av ritonavir.
Giktmedel	↑Kolkicin	Koncentrationen av kolkicin förväntas öka vid samtidig administrering med ritonavir. Livshotande och dödliga läkemedelsinteraktioner har rapporterats hos patienter som behandlats med kolkicin och ritonavir (hämmning av CYP3A4 och P-glykoprotein). Samtidig användning av kolkicin med Paxlovid är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Hepatit C-läkemedel	↑Glekaprevir/pibrentasvir	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av ritonavirs hämmning av P-gp, BCRP och OATP1B. Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir och Paxlovid rekommenderas inte på grund av en ökad risk för ALAT-förhöjningar associerade med ökad glekaprevirexponering.

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	↑Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av ritonavirs hämning av OATP1B. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och Paxlovid rekommenderas inte. Se produktresuméerna för sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir för ytterligare information.
Antihistaminer	↑Fexofenadin	Ritonavir, doserat som farmakaokinetisk förstärkare, kan modifiera P-glykoproteinmedierat utflöde av fexofenadin, vilket resulterar i ökade koncentrationer av fexofenadin.
	↑Loratadin	Ritonavir, doserat som farmakokinetisk förstärkare, hämmar CYP3A och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av loratadin. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när loratadin ges samtidigt med ritonavir.
	↑Terfenadin	Ökade plasmakoncentrationer av terfenadin, vilket ökar risken för allvarliga arytmier orsakade av detta läkemedel. Samtidig användning med Paxlovid är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Hiv-läkemedel	↑Biktegravir/ ↔ Emtricitabin/ ↑Tenofovir	Ritonavir kan öka plasmakoncentrationerna av biktegravir signifikant genom CYP3A-inhibering. Ritonavir förväntas öka absorptionen av tenofoviralfenamid genom inhibering av P-gp och därmed öka den systemiska koncentrationen av tenofovir.
	↑Efavirenz (21 %)	En högre frekvens av biverkningar (t.ex. yrsel, illamående, parestesi) och avvikelser i laboratorievärden (förhöjda leverenzymmer) har observerats då efavirenz administreras samtidigt med ritonavir. Se produktresumén för efavirenz för mer information.
	↑Maravirok (161 %, 28 %)	Ritonavir ökar serumnivåerna av maravirok som ett resultat av CYP3A-inhibering. Maravirok kan ges tillsammans med ritonavir för att öka exponeringen av maravirok. För ytterligare information, se produktresumén för maravirok.
	↓Raltegravir (16 %, 1 %)	Samtidig administrering av ritonavir och raltegravir resulterar i en mindre sänkning av raltegravirnivåerna.

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	↓Zidovudin (25 %, ej fastställt)	Ritonavir kan inducera glukuronidering av zidovudin, vilket kan resultera i något sänkta nivåer av zidovudin. Dosändring bör inte vara nödvändig.
Antiinfektiva medel	↓Atovakvon	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare inducerar glukuronidering och förväntas som ett resultat minska plasmakoncentrationerna av atovakvon. Noggrann övervakning av serumnivåerna eller terapeutiska effekter rekommenderas då atovakvon administreras samtidigt med ritonavir.
	↑Bedakilin	Det finns inga tillgängliga interaktionsstudier med enbart ritonavir. På grund av risken för bedakilin-relaterade biverkningar ska samtidig administrering undvikas. Om nyttan överväger risken måste samtidig administrering av bedakilin med ritonavir ske med försiktighet. Mer frekvent elektrokardiogrammonitorering och övervakning av transaminaser rekommenderas (se produktresumén för bedakilin).
	↑Klaritromycin (77 %, 31 %), ↓14-OH klaritromycinmetabolit (100 %, 99 %)	På grund av klaritromycins stora terapeutiska fönster bör ingen dosminskning vara nödvändig hos patienter med normal njurfunktion. Klaritromycindoser större än 1 g per dag ska inte administreras samtidigt med ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare. För patienter med nedsatt njurfunktion ska en dosminskning av klaritromycin övervägas. För patienter med kreatininclearance 30–60 ml/min ska dosen minskas med 50 % (se avsnitt 4.2 för patienter med gravt nedsatt njurfunktion).
	Delamanid	Det finns inga tillgängliga interaktionsstudier med enbart ritonavir. I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga med 100 mg delamanid två gånger dagligen och 400/100 mg lopinavir/ritonavir två gånger dagligen i 14 dagar ökade exponeringen för delamanidmetaboliten DM-6705 med 30 %. Om samtidig administrering av delamanid och ritonavir bedöms vara nödvändig rekommenderas mycket frekvent elektrokardiogrammonitorering under hela behandlingsperioden med Paxlovid, på grund av risken för QTc-förlängning associerad med DM-6705

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
		(se avsnitt 4.4 och produktresumén för delamanid).
	↑Erytromycin, ↑Itrakonazol*	Itrakonazol ökar AUC och C _{max} för nirmatrelvir med 39 % respektive 19 %. Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare hämmar CYP3A4 och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av itrakonazol och erytromycin. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när erytromycin eller itrakonazol ges samtidigt med ritonavir.
	↑Fusidinsyra (systemisk väg)	Med tanke på risken för en väsentlig ökning av exponering av fusidinsyra (systemisk väg), och därmed även dess relaterade biverkningar, ska samtidig administrering undvikas såvida inte en multidisciplinär konsultation kan erhållas för att säkerställa användningen.
	↑Rifabutin (4-faldig, 2,5-faldig), ↑25-O-desacetyl-rifabutinmetabolit (38-faldig, 16-faldig)	En ökning av rifabutinexponering förväntas på grund av att CYP3A4 hämmas av ritonavir. En konsultation med en multidisciplinär grupp rekommenderas för att säkerställa den samtidiga administreringen och behovet av en minskning av rifabutindosen.
	Rifampicin, Rifapentin	Rifampicin och rifapentin är starka CYP3A4-inducerare, detta kan leda till en minskad exponering av nirmatrelvir/ritonavir, potentiell förlust av virologiskt svar och möjlig resistens. Samtidig användning av rifampicin eller rifapentin med Paxlovid är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
	Sulfametoxazol/trimetoprim	Dosändring av sulfametoxazol/trimetoprim under samtidig ritonavirbehandling är inte nödvändigt.
	↓Vorikonazol (39 %, 24 %)	Samtidig administrering av vorikonazol och ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare ska undvikas såvida inte en bedömning av nyttan/risken för patienten motiverar användningen av vorikonazol.

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
Antiparasitära medel	↓Albendazol	Betydande minskningar i plasmakoncentrationer av albendazol och dess aktiva metabolit kan förekomma på grund av induktion av ritonavir, med risk för minskad effekt av albendazol. Klinisk övervakning av terapeutiskt svar och möjlig dosjustering av albendazol under behandling med Paxlovid och efter utsättning rekommenderas.
Antipsykotika	↑Klozapin	Med tanke på risken för en ökning av exponering av klozapin, och därmed även dess relaterade biverkningar, ska samtidig administrering undvikas såvida inte en multidisciplinär konsultation kan erhållas för att säkerställa användningen.
	↑Haloperidol, ↑Risperidon, ↑Tioridazin	Ritonavir hämmar troligen CYP2D6 och förväntas därmed öka koncentrationerna av haloperidol, risperidon och tioridazin. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med ritonavir som ett antiretroviralt läkemedel.
	↑Lurasidon	På grund av CYP3A-inhibering orsakad av ritonavir förväntas koncentrationen av lurasidon öka. Samtidig administrering med lurasidon är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
	↑Pimozid	Samtidig administrering med ritonavir resulterar troligen i ökade plasmakoncentrationer av pimozid och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
	↑Kvetiapin	På grund av CYP3A-inhibering av ritonavir förväntas koncentrationen av kvetiapin öka. Samtidig administrering med Paxlovid och kvetiapin är kontraindicerat eftersom kvetiapin-relaterad toxicitet kan öka (se avsnitt 4.3).
Medel mot benign prostatahyperplasi	↑Silodosin	Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risk för postural hypotoni (se avsnitt 4.3)
β ₂ -agonist (långtidsverkande)	↑Salmeterol	Ritonavir hämmar CYP3A4 och som ett resultat förväntas en synbar ökning i plasmakoncentrationer av salmeterol, vilket resulterar i en ökad risk för kardiovaskulära biverkningar kopplade till salmeterol, inklusive QT-förlängning, hjärklappning och sinustakykardi. Undvik därför samtidig användning med Paxlovid.

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
Kalciumflödeshämmare	↑Amlodipin, ↑Diltiazem, ↑Felodipin, ↑Nikardipin, ↑Nifedipin, ↑Verapamil	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel hämmar CYP3A4 och förväntas som ett resultat höja plasmakoncentrationerna av kalciumflödeshämmare. En multidisciplinär grupp bör konsulteras för att ge vägledning om bästa sätt att hantera läkemedelsinteraktionen genom dosminskning eller till och med tillfällig utsättning av kalciumflödeshämmare vid samtidig administrering med Paxlovid. Dessutom ska patienter övervakas noggrant för terapeutiska effekter och biverkningar vid samtidig administrering. Se produktresumén för den enskilda kalciumflödeshämmaren för mer information.
	↑Lerkanidipin	Med tanke på risken för en signifikant ökning av exponering av lerkanidipin och därmed även relaterade biverkningar, ska samtidig administrering undvikas såvida inte en multidisciplinär konsultation kan erhållas för att säkerställa den.
Kardiovaskulära medel	↑Aliskiren	Undvik samtidig användning tillsammans med Paxlovid.
	↑Cilostazol	Dosjustering av cilostazol rekommenderas. Se produktresumén för cilostazol för mer information.
	Klopidogrel	Samtidig administrering med klopidogrel kan minska nivåerna av klopidogrels aktiva metabolit. Undvik samtidig användning med Paxlovid.
	↑Eplerenon	Samtidig administrering med eplerenon är kontraindicerad på grund av risk för hyperkalemi (se avsnitt 4.3).
	↑Ivabradin	Samtidig administrering med ivabradin är kontraindicerad på grund av risk för bradykardi eller retledningsstörningar (se avsnitt 4.3).
	↑Tikagrelor	Med tanke på risken för en väsentlig ökning av exponering av tikagrelor, och därmed även dess relaterade biverkningar, ska samtidig administrering undvikas såvida inte en multidisciplinär konsultation kan erhållas för att säkerställa användningen.
CFTR-förstärkare (Cystic Fibrosis Transmembrane	↑Elexakaftor/ tezakaftor/ivakaftor, ↑Ivakaftor, ↑Tezakaftor/ivakaftor	Minska dosen vid samtidig administrering med Paxlovid. Se respektive produktresumé för mer information.

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
Conductance Regulator)	Lumakaftor/ivakaftor	Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av potentiell förlust av virologiskt svar och möjlig resistens (se avsnitt 4.3).
Dipeptidylpeptidas 4-hämmare (DPP4)	↑Saxagliptin	Dosjustering av saxagliptin till 2,5 mg en gång dagligen rekommenderas.
Endotelinantagonister	↑Bosentan	Samtidig administrering av bosentan och ritonavir resulterade i en ökning av den maximala koncentrationen (C _{max}) av bosentan vid steady state och AUC. Undvik samtidig användning med Paxlovid. Se produktresumén för bosentan för mer information.
	↑Riociguat	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A och P-glykoprotein av ritonavir. Samtidig administrering av riociguat med Paxlovid rekommenderas inte (se produktresumén för riociguat).
Ergotderivat	↑Dihydroergotamin, ↑Ergonovin, ↑Ergotamin, ↑Metylergonovin	Samtidig administrering av ritonavir resulterar troligen i förhöjda plasmakoncentrationer av ergotderivat och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Motilitetsfrämjande medel	↑ Cisaprid	Ökade plasmakoncentrationer av cisaprid, vilket ökar risken för allvarliga arytmier orsakade av detta läkemedel. Samtidig användning med Paxlovid är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Traditionellt växtbaserat läkemedel	Johannesört	Traditionellt växtbaserat läkemedel som innehåller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) på grund av risken för sänkta plasmakoncentrationer och minskade kliniska effekter av nirmatrelvir och ritonavir. Samtidig användning med Paxlovid är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
HMG-CoA-reduktashämmare	↑Lovastatin, Simvastatin	HMG-CoA-reduktashämmare vilka i hög grad är beroende av CYP3A-metabolism, såsom lovastatin och simvastatin, förväntas ha markant förhöjda plasmakoncentrationer då de ges samtidigt med ritonavir som ges i hög dos i enlighet med dess tidigare användning som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare. Eftersom ökade koncentrationer av lovastatin och simvastatin kan göra patienter känsligare för myopati, inklusive rabdomyolys, är kombinationen av dessa läkemedel med ritonavir kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	↑Atorvastatin, Rosuvastatin (31 %, 112 %)*	Atorvastatin är mindre beroende av CYP3A för metabolism. Elimineringen av rosuvastatin är inte beroende av CYP3A, emellertid har en ökning i rosuvastatinexponering rapporterats då ritonavir ges samtidigt. Mekanismen för denna interaktion är inte känd men kan bero på en transporthämning. Vid användning tillsammans med ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel ska de lägsta möjliga doserna av atorvastatin eller rosuvastatin administreras.
	↑Fluvastatin, Pravastatin	Även om metabolismen för pravastatin och fluvastatin inte är beroende av CYP3A kan exponeringen för pravastatin och fluvastatin öka på grund av transporthämning. Överväg tillfällig utsättning av pravastatin och fluvastatin under behandling med Paxlovid.
Hormonella preventivmedel	↓Etinylestradiol (40 %, 32 %)	På grund av minskade etinylestradiolkoncentrationer bör barriär- eller andra icke-hormonella preventivmetoder övervägas vid samtidig användning av Paxlovid och till en menstruationscykel efter avslutad behandling med Paxlovid. Ritonavir kan troligen förändra blödningsprofilen i livmodern och minska effekten av preventivmedel som innehåller östrogen.
Immunsuppressiva medel	↑Voklosporin	Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risk för akut och/eller kronisk nefrotoxicitet (se avsnitt 4.3).
Immunsuppressiva medel	Kalcineurinhämmare: ↑Ciklosporin, ↑Takrolimus mTOR-hämmare: ↑Everolimus, ↑Sirolimus	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare hämmar CYP3A4 och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus. Samtidig användning ska endast övervägas under noggrann och regelbunden övervakning av blodkoncentrationer av immunsuppressiva läkemedel för att minska dosen av immunsuppressiva läkemedel i enlighet med de senaste riktlinjerna och för att undvika överexponering och efterföljande ökning av allvarliga biverkningar från dessa läkemedel. Det är viktigt att noggrann och regelbunden övervakning inte bara sker vid samtidig användning av Paxlovid utan även utförs efter behandlingen med

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
		Paxlovid. Liksom för generella rekommendationer vid hantering av läkemedelsinteraktioner krävs konsultation hos en multidisciplinär grupp för att hantera komplexiteten vid samtidig användning (se avsnitt 4.4).
Januskinashämmare (JAK)	↑Tofacitinib	Dosjustering av tofacitinib rekommenderas. Se produktresumén för tofacitinib för mer information.
	↑Upadacitinib	Doseringsrekommendationer vid samtidig administrering av upadacitinib och Paxlovid beror på indikationen för upadacitinib. Se produktresumén för upadacitinib för mer information.
Lipidmodifierande medel	↑Lomitapid	CYP3A4-hämmare ökar exponeringen av lomitapid, med starka hämmare ökar exponering cirka 27 gånger. På grund av CYP3A-hämning av ritonavir förväntas koncentrationerna av lomitapid öka. Samtidig användning av Paxlovid med lomitapid är kontraindicerat (se förskrivarinformation för lomitapid) (se avsnitt 4.3).
Medel vid migrän	↑Eletriptan	Samtidig administrering av eletriptan inom minst 72 timmar efter Paxlovid är kontraindicerad på grund av risk för allvarliga biverkningar inklusive kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser (se avsnitt 4.3).
	↑Rimegepant	Undvik samtidig användning tillsammans med Paxlovid.
Mineralkortikoid-receptorantagonister	↑Finerenon	Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risk för allvarliga biverkningar inklusive hyperkalemi, hypotoni och hyponatremi (se avsnitt 4.3).
Muskarinreceptor-antagonister	↑Darifenacin	Med tanke på risken för en väsentlig ökning av exponering av darifenacin, och därmed även dess relaterade biverkningar, ska samtidig administrering undvikas såvida inte en multidisciplinär konsultation kan erhållas för att säkerställa användningen.
	↑Solifenacin	Med tanke på risken för en väsentlig ökning av exponering av solifenacin, och därmed även dess relaterade biverkningar, ska samtidig administrering undvikas såvida inte en multidisciplinär konsultation kan erhållas för att säkerställa användningen.

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
Neuroleptika	↑Aripiprazol, ↑Brexpiprazol	Dosjustering av aripiprazol och brexpiprazol rekommenderas. Se produktresumén för aripiprazol eller brexpiprazol för mer information.
	↑Kariprazin	Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av ökad plasmaexponering av kariprazin och dess aktiva metaboliter (se avsnitt 4.3).
Opioiddantagonister	↑Naloxegol	Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risk för symtom på opioiddabstinens (se avsnitt 4.3).
Fosfodiesterashämmare (PDE5)	↑Avanafil (13-faldig, 2,4-faldig), ↑Sildenafil (11-faldig, 4-faldig), ↑Tadalafil (124 %, ↔), ↑Vardenafil (49-faldig, 13-faldig)	Samtidig användning av avanafil, sildenafil, tadalafil och vardenafil tillsammans med Paxlovid är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Sedativa läkemedel/hypnotika	↑Alprazolam (2,5-faldig, ↔)	Metabolismen av alprazolam hämmas efter introduktion av ritonavir. Försiktighet krävs under de första dagarna då alprazolam administreras tillsammans med ritonavir i hög dos i enlighet med dess tidigare användning som ett antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare, innan induktion av alprazolammetabolism utvecklas.
	↑Buspiron	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel hämmar CYP3A och förväntas som ett resultat höja plasmakoncentrationen av buspiron. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när buspiron ges samtidigt med ritonavir.
	↑Klorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam	Samtidig administrering med ritonavir ökar troligen plasmakoncentrationerna av klorazepat, diazepam, estazolam och flurazepam och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
	↑Oralt midazolam (1330 %), 268 %) och parenteralt midazolam	Midazolam metaboliseras nästan uteslutande av CYP3A4. Samtidig administrering med Paxlovid kan orsaka en stor koncentrationsökning av midazolam. Plasmakoncentrationerna av midazolam förväntas vara signifikant högre när midazolam ges oralt. Samtidig administrering av Paxlovid och oralt administrerat midazolam är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3) och samtidig administrering av Paxlovid med parenteralt midazolam ska ske med försiktighet. Data från samtidig

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
		användning av parenteralt midazolam med andra proteashämmare visar på en möjlig 3- till 4-faldig ökning i plasmanivåer av midazolam. Om Paxlovid ges samtidigt med parenteralt midazolam, ska detta ske på en intensivvårdsavdelning eller liknande, vilken kan säkerställa noggrann övervakning och lämplig medicinsk åtgärd vid andningsdepression och/eller förlängd sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas, särskilt om mer än en engångsdos midazolam administreras.
	↑Triazolam (> 20-faldig, 87 %)	Samtidig administrering med ritonavir resulterar troligen i ökade plasmakoncentrationer av triazolam och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Sömnmedel	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem och ritonavir kan administreras samtidigt med noggrann övervakning av överdrivna sedativa effekter.
Rökavvänjningsmedel	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion metaboliseras i huvudsak av CYP2B6. Samtidig administrering av bupropion tillsammans med upprepade doser av ritonavir förväntas sänka bupropionnivåerna. Dessa effekter tros bero på inducering av bupropionmetabolismen. Då ritonavir också har visat sig hämma CYP2B6 <i>in vitro</i> ska den rekommenderade dosen bupropion ändå inte överskridas. I motsats till långtidsadministrering av ritonavir, fanns det ingen märkbar interaktion med bupropion efter en kort tids administrering av låga doser ritonavir (200 mg två gånger dagligen i 2 dagar), vilket tyder på att minskning av bupropionkoncentrationer kanske inte initieras förrän flera dagar efter initiering av samtidig administrering med ritonavir.
Steroider	Budesonid, Inhalerat, injicerat eller intranasalt flutikasonpropionat, Triamcinolon	Systemiska effekter av kortikosteroider, inklusive Cushings syndrom och binjuresuppression (kortisolnivåer i plasma noterades ha minskat med 86 %) har rapporterats hos patienter som får ritonavir och inhalerat eller intranasalt flutikasonpropionat. Liknande effekter kan även uppstå med andra kortikosteroider som metaboliseras via CYP3A, t.ex. budesonid och triamcinolon. Samtidig användning av ritonavir i hög dos i enlighet med dess tidigare användning som antiretroviralt läkemedel eller

Tabell 3: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
		farmakokinetisk förstärkare och dessa glukokortikoider rekommenderas följaktligen inte, såvida inte den potentiella nyttan av behandlingen överväger riskerna för systemiska effekter av kortikosteroiderna. En dosminskning av glukokortikoiden bör övervägas med noggrann övervakning av lokala och systemiska effekter, eller byte till en glukokortikoid som inte är ett substrat för CYP3A4 (t.ex. beklometason). Därutöver kan progressiv dosminskning under en längre tid krävas vid utsättande av glukokortikoider.
	↑Dexametason	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel hämmar CYP3A och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av dexametason. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dexametason administreras samtidigt med ritonavir.
	↑Prednisolon (28 %, 9 %)	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas då prednisolon administreras samtidigt med ritonavir. AUC för metaboliten prednisolon ökade med 37 % och 28 % efter 4 respektive 14 dagar för ritonavir.
Tyreoideahormon, substitutionsbehandling	Levotyroxin	Efter marknadsföring har fall som indikerar en potentiell interaktion mellan läkemedel som innehåller ritonavir och levotyroxin rapporterats. Sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) ska övervakas hos patienter som behandlas med levotyroxin åtminstone den första månaden efter påbörjad och/eller avslutad ritonavirbehandling.
Vasopressin-antagonister	↑Tolvaptan	Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risk för uttorkning, hypovolemi och hyperkalemi (se avsnitt 4.3).

Förkortningar: ALAT = alaninaminotransferas; AUC = arean under kurvan.

* Resultat från läkemedelsinteraktionsstudier genomförda med Paxlovid (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Det finns begränsade data från användningen av Paxlovid i gravida kvinnor som gör det möjligt att bedöma den läkemedelsrelaterade risken för skadliga effekter på utvecklingen. Fertila kvinnor ska

undvika att bli gravida under behandling med detta läkemedel och, som en försiktighetsåtgärd, i 7 dagar efter fullföljd behandling.

Användning av ritonavir kan minska effekten av kombinerade hormonella preventivmedel. Patienter som använder kombinerade hormonella preventivmedel ska rådas att använda en annan effektiv preventivmetod eller en barriärpreventivmetod som tillägg under behandling med detta läkemedel och under en menstruationscykel efter avslutad behandling (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av Paxlovid i gravida kvinnor.

Djurdata med nirmatrelvir har visat på utvecklingstoxicitet hos kanin (lägre fostervikt) men inte hos råtta (se avsnitt 5.3).

Ett stort antal kvinnor som exponerats för ritonavir under graviditeten indikerar ingen ökning av förekomsten av missbildningar jämfört med förekomsten som observerats i populationsbaserade system för missbildningsövervakning.

Djurdata med ritonavir har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Paxlovid rekommenderas inte under graviditet och till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel såvida inte det kliniska tillståndet kräver behandling med detta läkemedel.

Amning

Nirmatrelvir och ritonavir utsöndras i bröstmjölks (se avsnitt 5.2).

Det finns inga tillgängliga data på effekten av nirmatrelvir och ritonavir på ammade nyfödda/spädbarn eller på mjölkproduktionen. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling, och som en försiktighetsåtgärd, i 48 timmar efter fullföljd behandling.

Fertilitet

Det finns inga humandata om effekten av Paxlovid (nirmatrelvir och ritonavir) eller ritonavir ensamt på fertilitet. Varken nirmatrelvir eller ritonavir, testade separat, gav några effekter på fertiliteten hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paxlovid förväntas inte ha någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under behandling med Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) var dysgeusi (4,6 %), diarré (3,0 %), huvudvärk (1,2 %) och kräkningar (1,2 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Produktens säkerhetsprofil baseras på biverkningar som har rapporterats i kliniska prövningar och från spontana rapporter.

Biverkningarna i tabell 4 redovisas nedan per organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$,

< 1/100), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4: Biverkningar med Paxlovid

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
	Sällsynta	Anafylaxi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Dysgeusi, huvudvärk
Vaskulära sjukdomar	Mindre vanliga	Hypertoni
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, kräkningar, illamående
	Mindre vanliga	Buksmärta
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag*
	Sällsynta	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, klåda*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Sjukdomskänsla

* Dessa biverkningar är även tecken på överkänslighetsreaktion.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Patienter med gravt nedsatt njurfunktion

Baserat på begränsade data från en öppen fas 1-studie överensstämde säkerhetsprofilen för Paxlovid hos deltagare med gravt nedsatt njurfunktion, inklusive de som behövde hemodialys, med säkerhetsprofilen som har observerats i kliniska prövningar.

Pediatrisk population

Säkerheten för Paxlovid hos pediatrika patienter har utvärderats i en öppen, enarmad fas 2/fas 3-studie (se avsnitt 5.1).

I studieanalysen ingick 75 deltagare i åldern 6 till under 18 år som vägde minst 20 kg i säkerhetsbedömningen. Biverkningsprofilen som observerades i denna studie liknar den för den vuxna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdosering

Behandling av överdosering med Paxlovid ska bestå av allmänna understödjande åtgärder inklusive övervakning av vitalparametrar och observation av patientens kliniska status. Det finns ingen särskild antidot för överdosering med detta läkemedel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: virushämmande medel för systemiskt bruk, proteashämmare, ATC-kod: J05AE30

Verkningsmekanism

Nirmatrelvir är en peptidomimetisk hämmare av SARS-CoV-2-huvudproteas (Mpro), även kallat 3C-liknande proteas (3CLpro) eller nsp5-proteas. Hämmning av SARS-CoV-2 Mpro medför att proteinet inte kan bearbeta polyproteinprekursorer vilket förhindrar virusreplikation.

Ritonavir hämmar den CYP3A-medierade metabolismen av nirmatrelvir, vilket ger ökade koncentrationer av nirmatrelvir i plasma.

Antiviral aktivitet

Nirmatrelvir uppvisade antiviral aktivitet mot SARS-CoV-2-infektion av differentierade normala humana bronkiella epitelceller (dNHBE-celler), en primär human lungalveolär epitelcellslinje (EC₅₀-värde på 61,8 nM och EC₉₀-värde på 181 nM) efter 3 dagars läkemedelsexponering.

Den antivirala aktiviteten hos nirmatrelvir mot Omikron-undervarianterna 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 och JN.1 utvärderades i Vero E6-TMPRSS2-celler vid närvaro av en P-gp-inhibitor. Nirmatrelvir hade ett median-EC₅₀-värde på 88 nM (intervall: 39–146 nM) mot Omikron-undervarianterna, vilket reflekterar EC₅₀-faldig värdeförändring $\leq 1,8$ i förhållande till USA-WA1/2020-isolatet.

Dessutom utvärderades den antivirala aktiviteten hos nirmatrelvir mot SARS-CoV-2 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Lambda, Mu och Omicron BA.1-varianterna i Vero E6-P-gp-knockoutceller. Nirmatrelvir hade ett median-EC₅₀-värde på 25 nM (intervall: 16–141 nM). Beta-varianten var den minst känsliga varianten som testades med en EC₅₀-faldig värdeförändring på 3,7 i förhållande till USA-WA1/2020. De andra varianterna hade EC₅₀-faldiga värdeförändringar på $\leq 1,1$ i förhållande till USA-WA1/2020.

Antiviral resistens i cellodlingar och biokemiska analyser

Rester av SARS-CoV-2 M^{pro} som potentiellt är förknippade med resistens mot nirmatrelvir har identifierats med hjälp av ett flertal metoder, inklusive urval av resistens mot SARS-CoV-2, testning av rekombinanta SARS-CoV-2-virus med M^{pro}-substitutioner och biokemiska analyser med rekombinant SARS-CoV-2 M^{pro} som innehåller substitutioner av aminosyror. I tabell 5 anges M^{pro}-substitutioner och kombinationer av M^{pro}-substitutioner som har observerats i SARS-CoV-2 utvalt av nirmatrelvir i cellodling. Enskilda M^{pro}-substitutioner listas oberoende av om de skedde separat eller i kombination med andra M^{pro}-substitutioner. Observera att substitutionerna av M^{pro} S301P och T304I överlappar på position P6 och P3 på nsp5/nsp6-klyvningsstället vid C-terminalen i M^{pro}. Substitutioner på andra M^{pro}-klyvningsställen har inte förknippats med nirmatrelvirresistens i cellodling. Den kliniska betydelsen av dessa substitutioner är okänd.

Tabell 5: SARS-CoV-2 M^{pro}-aminosyrasubstitutioner utvalda av nirmatrelvir i cellodlingar (med EC₅₀-faldig förändring > 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 flesta enskilda och vissa dubbla M^{pro}-aminosyrasubstitutioner som har identifierats och som minskade SARS-CoV-2:s känslighet mot nirmatrelvir resulterade i en < 5-faldig förändring av EC₅₀ jämfört med SARS-CoV-2 av vildtyp. I allmänhet ledde trippla och vissa dubbla M^{pro}-aminosyrasubstitutioner till > 5-faldiga EC₅₀-förändringar jämfört med hos vildtypen. Den kliniska betydelsen av dessa substitutioner behöver förstås bättre.

Reboundeffekt av virusbelastning

Reboundeffekter med viralt nasalt RNA efter behandling observerades på dag 10 och/eller dag 14 i en undergrupp med mottagare av Paxlovid och placebo i EPIC-HR, oberoende av covid-19-symtom. Incidensen av viral reboundeffekt i EPIC-HR förekom både hos deltagarna som behandlades med Paxlovid och hos de obehandlade (placebo) deltagarna, men med en högre numerisk incidens i Paxlovid-gruppen (6,3 % jämfört med 4,2 %). Viral reboundeffekt och recidiv av covid-19-symtom förknippades inte med progression till allvarigare sjukdom, inklusive inläggning på sjukhus, dödsfall eller uppkomst av resistens.

Klinisk effekt

Effekten av Paxlovid är baserad på interimanalysen och den stödjande slutanalysen av EPIC-HR, en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas 2/fas 3-studie på ej sjukhusinlagda symtomatiska vuxna deltagare med laboratoriebekräftad diagnos på SARS-CoV-2-infektion. Lämpliga deltagare var 18 år eller äldre med minst 1 av följande riskfaktorer för progression till allvarlig sjukdom: diabetes, övervikt ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$), kronisk lungsjukdom (inklusive astma), kronisk njursjukdom, nuvarande rökare, immunsuppressiv sjukdom eller immunsuppressiv behandling, hjärt-kärlsjukdom, hypertoni, sicklecellanemi, störningar i den neurologiska utvecklingen, aktiv cancer, medicinskt relaterat teknikberoende eller var 60 år eller äldre oavsett komorbiditet. Deltagare med covid-19-symtomdebut ≤ 5 dagar inkluderades i studien. Studien exkluderade personer med tidigare covid-19-infektion eller -vaccination.

Deltagarna randomiserades (1:1) till att få Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) eller placebo oralt var 12:e timme i 5 dagar. Det primära effektmåttet var andelen deltagare med covid-19-relaterad sjukhusinläggning eller dödsfall oavsett orsak till och med dag 28. Analysen utfördes i den modifierade "intent-to-treat"-analysuppsättningen (mITT) (alla behandlade deltagare med symtomdebut ≤ 3 dagar som inte fick eller förväntades få terapeutisk monoklonal antikroppsbehandling mot covid-19), mITT1-analysuppsättningen (alla behandlade deltagare med symtomdebut ≤ 5 dagar som vid baslinjen inte fick eller förväntades få terapeutisk monoklonal antikroppsbehandling mot covid-19) och mITT2-analysuppsättningen (alla behandlade deltagare med symtomdebut ≤ 5 dagar).

Totalt 2 113 deltagare randomiserades till att få antingen Paxlovid eller placebo. Vid baslinjen var den genomsnittliga åldern 45 år varav 12 % av deltagarna var 65 år eller äldre (3 % var 75 år eller äldre). 51 % var män. 71 % var vita, 4 % var av afrikansk eller afroamerikansk härkomst och 15 % var av asiatiskt ursprung, 41 % var av latinamerikanskt ursprung. 67 % av deltagarna hade symtomdebut ≤ 3 dagar innan påbörjad studiebehandling. 80 % hade ett $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ (36 % ett $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$); 11 % hade diabetes mellitus, mindre än 1 % av studiepopulationen hade immunbrist, 49 % av deltagarna var serologiskt negativa vid baslinjen och 49 % var serologiskt positiva. Den genomsnittliga (SD) virusmängden vid baslinjen var 4,71 $\log_{10}$ kopior/ml (2,89). 27 % av deltagarna hade en virusmängd vid baslinjen på $> 10^7$ (kopior/ml) och 6,0 % av deltagarna antingen fick eller förväntades få terapeutisk monoklonal antikroppsbehandling mot covid-19 vid tidpunkten för randomisering och uteslöts från mITT- och mITT1-analyserna. Den primära SARS-CoV-2-varianten i båda behandlingsarmarna var Delta (99 %), mestadels clade 21J.

Demografiska och sjukdomskaraktäristika var balanserade mellan Paxlovid- och placebogrupperna.

Bestämning av den primära effekten baserades på en planerad interimanalys av 754 deltagare i mITT-populationen. Den uppskattade riskreduktionen var -6,5 % med ett icke justerat 95 % KI på (-9,3 %; -3,7 %) och ett 95 % KI på (-10,92 %; -2,09 %) vid justering för multiplicitet. Det 2-sidiga p-värdet var $< 0,0001$ med en 2-sidig signifikansnivå på 0,002.

I tabell 6 visas resultaten för det primära effektmåttet i mITT1-analyspopulationen för hela datasetet vid studiens slutförande.

Tabell 6: Effektförhållande ej sjukhusinlagda vuxna med covid-19 som fått läkemedlet inom 5 dagar från symtomdebut och som inte fått monoklonal antikroppsbehandling mot covid-19 vid baslinjen (mITT1-analysuppsättningen^b)

	Paxlovid (N = 977)	Placebo (N = 989)
Covid-19-relaterad sjukhusinläggning eller dödsfall oavsett orsak till och med dag 28		
n (%)	9 (0,9 %)	64 (6,5 %)
Minskning i förhållande till placebo ^a (95 % KI), %	-5,64 (-7,31, -3,97)	
p-värde	< 0,0001	
Total mortalitet till och med dag 28, %	0	12 (1,2 %)

Förkortningar: KI = konfidensintervall; covid-19 = coronavirussjukdom 2019; mITT1 = modifierad intent-to-treat 1 (alla deltagare som randomiserats till att få studieläkemedel, som tog minst 1 dos av studieläkemedlet, med minst 1 besök efter baslinjebesöket fram till och med dag 28, som vid baslinjen inte fick eller förväntades få terapeutisk monoklonal antikroppsbehandling mot covid-19 och som behandlades ≤ 5 dagar efter debut av symtom på covid-19.

- Den uppskattade kumulativa andelen deltagare som lagts in på sjukhus eller avlidit fram till och med dag 28 beräknades för varje behandlingsgrupp med Kaplan-Meier-metoden, där deltagare som inte lagts in på sjukhus eller dött till och med dag 28 ströks när de avbröt studien.
- Data från analysuppsättningen uppdaterades efter att data för 133 deltagare togs bort post-hoc på grund av GCP kvalitetsproblem.

Den uppskattade riskreduktionen var -6,1 % med 95 % KI på (-8,2 %; -4,1 %) hos deltagare som doserades inom 3 dagar från symtomdebut och -4,6 % med 95 % KI på (-7,4 %; -1,8 %) i mITT1 undergrupp av deltagare doserade > 3 dagar från symtomdebut.

Konsekventa resultat sågs i den slutliga mITT- och mITT2-analyspopulationerna. Totalt inkluderades 1 318 deltagare i mITT-analyspopulationen. Frekvensen sjukhusinläggning eller död var 5/671 (0,75 %) i Paxlovid-gruppen och 44/647 (6,80 %) i placebogruppen.

Tabell 7: Progression av covid-19 (sjukhusinläggning eller död) till och med dag 28 hos symtomatiska vuxna med ökad risk för progression till svår sjukdom; mITT1-analyssetet

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Antal patienter	N=977	N=989
Serologiskt negativa	n=475	n=497
Patienter inlagda på sjukhus eller avlidna ^a (%)	8 (1,7 %)	56 (11,3 %)
Beräknad andel över 28 dagar [95 % KI], %	1,72 (0,86; 3,40)	11,50 (8,97; 14,68)
Uppskattad minskning jämfört med placebo (95 % KI)	-9,79 (-12,86; -6,72)	
Serologiskt positiva	n=490	n=479
Patienter inlagda på sjukhus eller avlidna ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,7 %)
Beräknad andel över 28 dagar [95 % KI], %	0,20 (0,03; 1,44)	1,68 (0,84; 3,33)
Uppskattad minskning jämfört med placebo (95 % KI)	-1,5 (-2,70; -0,25)	

Förkortningar: KI=konfidensintervall; covid-19=coronavirussjukdom 2019; mITT1=modifierad intent-to-treat 1 (alla deltagare som randomiserats till att få studieläkemedel, som tog minst 1 dos av studieläkemedlet, som vid baslinjen inte fick eller förväntades få terapeutisk monoklonal antikroppsbehandling mot covid-19 och som behandlades ≤ 5 dagar efter debut av symtom på covid-19).

Seropositivitet definierades om resultaten var positiva i en serologisk immunanalys specifik för antikroppar mot antingen S- eller N-virusproteiner.

Skillnaden mellan proportionerna i de två behandlingsgrupperna och dess 95 % konfidensintervall baserat på normal approximation av data presenteras.

- Covid-19-relaterad sjukhusinläggning eller död oavsett orsak.

Effektresultaten för mITT1 var konsekventa i alla undergrupper av deltagare inklusive ålder (≥ 65 år), BMI (BMI > 25 och BMI > 30) och diabetes.

Post-hoc subgruppsanalys hos gravt immunsupprimerade deltagare

En post-hoc subgruppsanalys har genomförts hos gravt immunsupprimerade deltagare (t.ex. vid aktiv hematologisk malignitet, hematopoetisk stamcellstransplantation, CAR T-cellsterapi eller behandling med B-cellsdepletion) och är baserad på EPIC-IC (C4671034)-studien med immunsupprimerade deltagare. Hos gravt immunsupprimerade deltagare var mediantiden till uppnådd SARS-CoV-2 RNA-nivåer i nasofarynxprov $<$ nedre kvantifieringsgränsen (Lower Limit of Quantification) numeriskt längre i gruppen som fick 5 dagars behandling (28 dagar) jämfört med grupperna som fick 10 dagars behandling (13 dagar) och 15 dagars behandling (15 dagar). Andelen deltagare med både ett positivt SARS-CoV-2-antigentest (snabbtest) och egenrapporterat målsymtom på covid-19 från dag 15 till och med dag 44 var 33,3 % (6 av 18 deltagare), 6,3 % (1 av 16 deltagare) och 0 % (0 av 16 deltagare) i grupperna som fick 5, 10 respektive 15 dagars behandling med nirmatrelvir/ritonavir. Incidensen av viral RNA-reboundeffekt som observerades hos gravt immunsupprimerade deltagare var 25 % (5 av 20 deltagare), 0 % (0 av 17 deltagare) och 5 % (1 av 20 deltagare) i grupperna som fick 5, 10 respektive 15 dagars behandling med Paxlovid.

Pediatrik population

Paxlovid har utvärderats i en öppen, enarmad fas 2/3-studie (EPIC-PEDS, C4671026) som undersökte säkerhet, tolerabilitet, farmakokinetik och effekt för icke-hospitaliserade symtomatiska pediatrika deltagare med bekräftad covid-19, som riskerade progression till svår sjukdom. Data finns tillgängliga från 75 deltagare i åldern 6 till under 18 år som vägde minst 20 kg och som fick Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg eller 300 mg/100 mg) oralt var 12:e timme i 5 dagar. De mest frekvent rapporterade riskfaktorerna vid baslinjen för progression till svår sjukdom var fetma (49 %) och kronisk lungsjukdom (40 %).

Effekten hos pediatrika patienter baseras på en exponering som är likvärdig den hos vuxna covid-19-patienter.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Paxlovid för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av covid-19 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för nirmatrelvir/ritonavir har studerats hos friska deltagare och deltagare med lindrig till måttlig covid-19.

Ritonavir administreras med nirmatrelvir som en farmakokinetisk förstärkare vilket leder till högre systemiska koncentrationer och längre halveringstid för nirmatrelvir.

Vid upprepad dosering av nirmatrelvir/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg och 500 mg/100 mg administrerat två gånger dagligen förefaller ökningen av den systemiska exponeringen vid steady-state vara mindre än dosproportionell. Vid multipel dosering under 10 dagar uppnåddes steady-state på dag 2 med cirka 2-faldig ackumulering. Den systemiska exponeringen på dag 5 var likartad den på dag 10 för alla doser.

Absorption

Efter oral administrering av en enkeldos nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg var det geometriska medelvärde för $C_{\max}$ och $AUC_{\inf}$ för nirmatrelvir vid steady-state 2,21 $\mu\text{g/ml}$ respektive 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Medianvärdet för tid till $C_{\max}$ ($T_{\max}$) var 3,00 timmar. Det aritmetiska medelvärde för terminal halveringstid var 6,1 timmar.

Efter oral administrering av en enkeldos nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg var det geometriska medelvärdet för $C_{\max}$ och AUC_{inf} för ritonavir 0,36 µg/ml respektive 3,60 µg*h/ml. Medianvärdet för tid till $C_{\max}$ ($T_{\max}$) var 3,98 timmar. Det aritmetiska medelvärdet för terminal halveringstid var 6,1 timmar.

Effekt av mat på oral absorption

Vid administrering av 300 mg nirmatrelvir (2 × 150 mg)/100 mg ritonavirtabletter tillsammans med en fettrik måltid ökade exponeringen av nirmatrelvir (cirka 61 % ökning av genomsnittlig $C_{\max}$ och 20 % ökning av genomsnittlig AUC_{last}) jämfört med dosering på fastande mage.

Distribution

Proteinbindningen av nirmatrelvir i human plasma är cirka 69 %.

Proteinbindningen av ritonavir i human plasma är cirka 98–99 %.

Metabolism

In vitro-studier som har utvärderat nirmatrelvir utan samtidigt ritonavir tyder på att nirmatrelvir primärt metaboliseras av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Administrering av nirmatrelvir med ritonavir hämmar dock metabolismen av nirmatrelvir. Den enda läkemedelsrelaterade företeelsen som observerades i plasma var oförändrat nirmatrelvir. Mindre oxidativa metaboliter observerades i feces och urin.

In vitro-studier med humana levermikrosomer har visat att CYP3A är den viktigaste isoform som är involverad i ritonavirmetabolism, även om CYP2D6 också bidrar till bildandet av oxidationsmetaboliten M–2.

Eliminering

Den primära elimineringsvägen för nirmatrelvir vid administrering med ritonavir var renal utsöndring av intakt läkemedel. Cirka 49,6 % och 35,3 % av den administrerade dosen nirmatrelvir 300 mg återfanns i urin respektive feces. Nirmatrelvir var den dominerande läkemedelsrelaterade företeelsen med små mängder av metaboliter bildade genom hydrolysreaktioner i exkret. Den enda kvantifierbara läkemedelsrelaterade företeelsen i plasma var oförändrat nirmatrelvir.

Studier på människa med radiomärkt ritonavir visade att ritonavir primärt elimineras via lever och gallvägar. Cirka 86 % av radiomärkningen återfanns i avföring, varav en del förmodas vara oabsorberat ritonavir.

Specifika populationer

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för nirmatrelvir efter dosering av 150 mg/100 mg eller 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir två gånger dagligen har utvärderats hos 68 pediatrika patienter från 6 års ålder som vägde minst 20 kg (se avsnitt 5.1).

Populationsfarmakokinetiska analyser och modellbaserad simulering visade att farmakokinetiken för nirmatrelvir/ritonavir hos pediatrika deltagare från 6 års ålder som vägde minst 20 kg, liknade den hos vuxna deltagare efter att hänsyn tagits till viktskillnader (tabell 8), med 1,2-, 1,4- respektive 1,7-gånger högre $C_{\max}$ -, AUC_{tau} - och $C_{\min}$ -värden. De rekommenderade pediatrika doseringsregimerna för deltagare från 6 års ålder som väger minst 20 kg, resulterar inte i några kliniskt relevanta skillnader i systemisk exponering jämfört med vuxna som får 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir två gånger dagligen i 5 dagar (se avsnitt 4.2).

Tabell 8: Farmakokinetiska parametrar för nirmatrelvir dag 5 uppskattade genom populationsfarmakokinetisk modellering efter administrering av rekommenderade pediatrika nirmatrelvir- och ritonavirdoseringsregimer^b

Patientpopulation	Pediatrik dos	C _{max} (µg/ml) ^a	AUC _{tau} (µg·h/ml) ^{a, c}	C _{min} (µg/ml) ^a
Pediatrika deltagare ≥ 6 år som vägde ≥ 40 kg	300 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir två gånger dagligen i 5 dagar	4,31 (2,88; 6,40)	36,3 (22,5; 58,3)	1,62 (0,71; 3,48)
Pediatrika deltagare ≥ 6 år som vägde ≥ 20 till < 40 kg	150 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir två gånger dagligen i 5 dagar	4,11 (2,76; 6,15)	34,1 (21,0; 55,3)	1,47 (0,61; 3,19)

Förkortningar: C_{max} = förväntad maximal koncentration, C_{min} = förväntad minimal koncentration (C_{trough}).

- Data presenteras som geometriskt medelvärde (10:e och 90:e percentilen).
- Data som presenteras genererades genom simulering av en populationsfarmakokinetisk analysmodell (vuxna fas 1 + pediatrika) på 10 000 virtuella försökspersoner i varje grupp.
- AUC_{tau} = förväntad area under profilen för plasmakoncentration över tid från 0 till 12 timmar för dosering två gånger dagligen.

Det finns inte tillräckligt med information för att bedöma exponeringen av Paxlovid hos pediatrika patienter som väger mindre än 20 kg.

Ålder och kön

Farmakokinetiken för nirmatrelvir/ritonavir baserad på ålder och kön har inte fastställts.

Härkomst eller etniska grupper

Hos japanska deltagare var den systemiska exponeringen numeriskt lägre men utan kliniskt meningsfull skillnad jämfört med deltagare från västvärlden.

Nedsatt njurfunktion

Jämfört med friska kontroller utan nedsatt njurfunktion var C_{max} och AUC för nirmatrelvir hos vuxna patienter med lätt nedsatt njurfunktion 30 % respektive 24 % högre, hos vuxna patienter med måttligt nedsatt njurfunktion 38 % respektive 87 % högre och hos vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion 48 % respektive 204 % högre.

Gravt nedsatt njurfunktion, inklusive patienter som behöver hemodialys

Farmakokinetiken för nirmatrelvir hos vuxna deltagare med lindrig till måttlig covid-19 och gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min) som antingen behöver hemodialys (n = 12) eller som inte behöver hemodialys (n = 2) utvärderades efter administrering av 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir en gång dag 1 följt av 150 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir en gång dagligen dag 2–5, totalt 5 doser.

Under en hemodialyssession på 4 timmar eliminerades 6,9 % av nirmatrelvirdosen genom dialys. Hemodialysclearance var 1,83 l/h.

Populationsfarmakokinetiska modellbaserade simuleringar visade att administrering av 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir en gång dag 1 följt av 150 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir en gång dagligen dag 2–5 hos vuxna deltagare med gravt nedsatt njurfunktion resulterade i exponeringar dag 1 och vid steady-state (AUC₀₋₂₄ och C_{max}) som är jämförbara med dem som har observerats hos vuxna deltagare med normal njurfunktion som fick 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir två gånger dagligen i 5 dagar.

Baserat på resultatet av den på populationsfarmakokinetisk analys och modellbaserade simuleringen, ska dosreduktionen för pediatrika patienter från 6 års ålder som väger minst 40 kg och med nedsatt njurfunktion, vara i linje med den som rekommenderas för vuxna med samma grad av nedsatt njurfunktion.

Dosen för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion som väger mindre än 40 kg har inte fastställts.

Nedsatt leverfunktion

Jämfört med friska kontroller utan nedsatt leverfunktion var farmakokinetiken för nirmatrelvir hos deltagare med måttligt nedsatt leverfunktion inte signifikant annorlunda. Den justerade geometriska medelkvoten (90 % KI) för AUC_{inf} och C_{max} för nirmatrelvir som jämförde måttligt nedsatt leverfunktion (test) med normal leverfunktion (referens) var 98,78 % (70,65 %, 138,12 %) respektive 101,96 % (74,20 %, 140,11 %).

Nirmatrelvir/ritonavir har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Ammande kvinnor

Efter att tre doser av nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg administrerades två gånger dagligen hos åtta friska ammande kvinnor, under förhållanden med högt fett- och kaloriintag, utsöndrades både nirmatrelvir och ritonavir i bröstmjölk. Den uppskattade mjölk till plasma kvoten för C_{max} och AUC var 0,27 respektive 0,26 för nirmatrelvir och 0,06 respektive 0,07 för ritonavir.

Interaktionsstudier utförda med nirmatrelvir/ritonavir

CYP3A4 var den viktigaste bidragande faktorn till oxidativ metabolism av nirmatrelvir, när enbart nirmatrelvir testades i humana levermikrosomer. Ritonavir är en hämmare av CYP3A och ökar plasmakoncentrationer av nirmatrelvir och andra läkemedel som primärt metaboliseras av CYP3A. Trots samtidig administrering med ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare kan starka hämmare och inducerare påverka farmakokinetiken för nirmatrelvir.

Nirmatrelvir hämmar inte CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 eller CYP1A2 reversibelt *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. *In vitro*-studieresultat visade att nirmatrelvir kan inducera CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8- och CYP2C9-aktivitet. Den kliniska relevansen är okänd. Baserat på *in vitro*-data har nirmatrelvir en låg risk att hämma BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 och OCT2. Det finns en risk för nirmatrelvir att hämma MDR1 och OATP1B1 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Effekterna på farmakokinetiken hos nirmatrelvir/ritonavir utvärderades med itraconazol (CYP3A-hämmare) och karbamazepin (CYP3A-inducerare). Test-/referenskvoterna av det justerade geometriska medelvärde för nirmatrelvir AUC_{inf} och C_{max} var 44,50 % respektive 56,82 % efter samtidig administrering av nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg och flera orala doser karbamazepin. Test-/referenskvoterna för det justerade geometriska medelvärde för nirmatrelvir AUC_{tau} och C_{max} var 138,82 % respektive 118,57 % när nirmatrelvir/ritonavir administrerades samtidigt som flera doser itraconazol jämfört med när nirmatrelvir/ritonavir administrerades ensamt.

Effekten av nirmatrelvir/ritonavir på andra läkemedel utvärderades med midazolam (CYP3A-substrat), dabigatran (substrat för P-gp) och rosuvastatin (substrat för OATP1B1). Test-/referenskvoterna för det justerade geometriska medelvärde för midazolam AUC_{inf} och C_{max} var 1 430,02 % respektive 368,33 % när midazolam administrerades samtidigt som flera doser nirmatrelvir/ritonavir jämfört med när midazolam administrerades ensamt. Test-/referenskvoterna för det justerade geometriska medelvärde för dabigatran AUC_{inf} och C_{max} var 194,47 % respektive 233,06 % efter administrering av dabigatran med flera doser nirmatrelvir/ritonavir jämfört med när dabigatran administrerades ensamt. Test-/referenskvoterna för det justerade geometriska medelvärde för rosuvastatin AUC_{inf} och C_{max} var 131,18 % respektive 212,44 % efter administrering av rosuvastatin med flera doser av nirmatrelvir/ritonavir jämfört med när rosuvastatin administrerades ensamt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga icke-kliniska säkerhetsstudier har utförts med nirmatrelvir i kombination med ritonavir.

Nirmatrelvir

Toxicitetsstudier med upprepad dosering och gentoxicitetsstudier visade ingen risk orsakad av nirmatrelvir. Inga ogynnsamma effekter observerades i studier av fertilitet, embryofetal utveckling eller pre- och postnatal utveckling på råttor. En studie på dräktiga kaniner visade en ogynnsam minskning av fostervikten, utan signifikant toxicitet hos modern. Systemisk exponering (AUC₂₄) hos kaniner vid den maximala dosen utan ogynnsam effekt på fostervikten beräknades vara cirka 3 gånger högre än exponeringen hos människa vid rekommenderad terapeutisk dos av Paxlovid.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med nirmatrelvir.

Ritonavir

Toxicitetsstudier med upprepad dosering av ritonavir till djur visade att de viktigaste målorganen är levern, näthinnan, sköldkörteln och njuren. Leverförändringar involverade hepatocellulära-, gall och fagocytiska element och åtföljdes av förhöjda leverenzymmer. Hyperplasi av näthinnans pigmentepitel och näthindegeneration har observerats i alla gnagarstudier som utförts med ritonavir, men har inte observerats hos hundar. Ultrastrukturell evidens tyder på att dessa förändringar av näthinnan kan vara sekundära till fosfolipidos. Kliniska provningar har dock inte givit några belägg för läkemedelsinducerade okulära förändringar hos människor. Alla sköldkörtelförändringar var reversibla efter utsättning av ritonavir. Klinisk undersökning av människor har inte påvisat någon kliniskt signifikant förändring i tester av sköldkörtelfunktion.

Njurförändringar inklusive tubulär degenerering, kronisk inflammation och proteinuri observerades hos råttor och anses orsakas av artspecifik spontan sjukdom. Vidare observerades inga kliniskt signifikanta njuravvikelse i kliniska provningar.

Studier av gentoxicitet visade ingen risk orsakad av ritonavir. Långtidsstudier av karcinogenicitet med ritonavir i möss och råttor visade tumörframkallande potential specifik för dessa arter, men anses inte vara relevanta för människor. Ritonavir gav inga effekter på fertiliteten hos råttor. Den utvecklingstoxicitet som observerats hos råttor (embryodödighet, minskad fosterkroppsvikt, fördröjd benbildning och visceral förändringar, inklusive fördröjd nedstigning av testiklar) förekom huvudsakligen vid doser som var toxiska för modern. Utvecklingstoxiciteten hos kaniner (embryodödighet, minskad kullstorlek och minskad fostervikt) förekom vid doser som var toxiska för modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Nirmatrelvir filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal kiseldioxid
Natriumstearyl fumarat

Filmdragering

Hydroxipropylmetylcellulosa (E464)
Titandioxid (E171)

Makrogol/polyetylenglykol (E1521)
Röd järnoxid (E172)

Ritonavir filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Kopovidon
Sorbitanlaurat
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551)
Kalciumvätefosfat
Natriumstearyl fumarat

Filmdragering

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol/polyetylenglykol (E1521)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Talk (E553b)
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551)
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterkartor av OPA/Al/PVC-folie.

Förpackningsstorlek med 5 blisterkartor som vardera innehåller 4 nirmatrelvir-tabletter och 2 ritonavirtabletter till morgon- och kvällsdosen (totalt 30 tabletter).

Förpackningsstorlek med en blisterkarta som innehåller 6 nirmatrelvir-tabletter och 5 ritonavirtabletter till dosen som tas en gång dagligen (totalt 11 tabletter).

Förpackningsstorlek med 5 blisterkartor som vardera innehåller 2 nirmatrelvir-tabletter och 2 ritonavirtabletter till morgon- och kvällsdosen (totalt 20 tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 januari 2022
Datum för den senaste förnyelsen: 28 november 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg filmdragerade tabletter
nirmatrelvir + ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje rosa filmdragerad tablett innehåller 150 mg nirmatrelvir
Varje vit filmdragerad tablett innehåller 100 mg ritonavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter (20 nirmatrelvir-tabletter + 10 ritonavirtabletter)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Skanna QR-koden för produktinformation på nationellt språk.
Webbadress: www.covid19oralrx.com/en

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/22/1625/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

paxlovid

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

PAXLOVID
nirmatrelvir 150 mg tablett
ritonavir 100 mg tablett

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PAXLOVID 150 mg + 100 mg filmdragerade tabletter
nirmatrelvir + ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje rosa filmdragerad tablett innehåller 150 mg nirmatrelvir
Varje vit filmdragerad tablett innehåller 100 mg ritonavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

11 filmdragerade tabletter (6 nirmatrelvir-tabletter + 5 ritonavirtabletter)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Skanna QR-koden för produktinformation på nationellt språk.
Webbadress: www.covid19oralrx.com/en

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1625/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

paxlovid

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

PAXLOVID
nirmatrelvir 150 mg tablett
ritonavir 100 mg tablett

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Dag 1
Dosen för den första dagen. Ta dessa 3 tabletter tillsammans.

Dag 2 till 5
Ta dessa 2 tabletter tillsammans.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PAXLOVID 150 mg + 100 mg filmdragerade tabletter
nirmatrelvir + ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje rosa filmdragerad tablett innehåller 150 mg nirmatrelvir
Varje vit filmdragerad tablett innehåller 100 mg ritonavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

20 filmdragerade tabletter (10 nirmatrelvir-tabletter + 10 ritonavirtabletter)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Skanna QR-koden för produktinformation på nationellt språk.
Webbadress: <https://www.covid19oralrx.com/en>

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1625/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

paxlovid

17. UNIK IDENTITETSFÖRTECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSFÖRTECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTERS ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

PAXLOVID
nirmatrelvir 150 mg tablett
ritonavir 100 mg tablett

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmdragerade tabletter nirmatrelvir + ritonavir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Paxlovid är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Paxlovid
3. Hur du tar Paxlovid
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Paxlovid ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Paxlovid är och vad det används för

Paxlovid innehåller två aktiva substanser, nirmatrelvir och ritonavir, i två olika tabletter. Paxlovid är ett virushämmande läkemedel som används för att behandla vuxna och barn och ungdomar från 6 år upp till 18 år som väger minst 20 kg med covid-19 som inte behöver syrgasbehandling och har ökad risk att utveckla svår sjukdom.

Covid-19 orsakas av ett virus som kallas coronavirus. Detta läkemedel hindrar viruset från att föröka sig i cellerna, vilket hindrar viruset från att föröka sig i kroppen. Detta kan hjälpa din kropp att få bukt med virusinfektionen och kan förhindra att du utvecklar svår sjukdom.

Du måste tala med läkare om du inte mår bättre eller om du mår sämre efter 5 dagar.

2. Vad du behöver veta innan du tar Paxlovid

Ta inte Paxlovid:

- om du är allergisk mot nirmatrelvir, ritonavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar något av följande läkemedel. Om du tar Paxlovid med dessa läkemedel kan det orsaka allvarliga eller livshotande biverkningar eller påverka hur Paxlovid verkar:
 - Alfuzosin (används för att behandla symtom på förstörd prostata)
 - Ranolazin (används för att behandla kronisk bröstsmärta [kärlkramp])
 - Dronedaron, propafenon, kinidin (används för att behandla hjärtsjukdomar och korrigering av oregelbundna hjärtslag)
 - Rifampicin, rifapentin (används för att behandla bakterieinfektioner)
 - Apalutamid, enzalutamid, neratinib, venetoklax (används för att behandla cancer)
 - Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon (används för att förhindra och kontrollera epileptiska kramper)

- Kolkicin (används för att behandla gikt)
- Terfenadin (används för att behandla allergier)
- Kariprazin och lurasidon (används för att behandla schizofreni)
- Pimozid, kvetiapin (används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom, svår depression och onormala tankar eller känslor)
- Silodosin (används för att behandla prostataförstoring)
- Eplerenon och ivabradin (används för att behandla hjärt-kärlsjukdom)
- Dihydroergotamin och ergotamin (används för att behandla migränanfall)
- Ergonovin och metylergonovin (används för att stoppa kraftiga blödningar som kan uppstå efter förlossning eller abort)
- Cisaprid (används för att lindra vissa magproblem)
- Johannesört (*Hypericum perforatum*) (ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro)
- Voklosporin (används för att behandla immunsjukdomar)
- Lovastatin, simvastatin, lomitapid (används för att sänka kolesterolet i blodet)
- Eletriptan (används för att behandla migränanfall)
- Lumakaftor/ivakaftor (används vid cystisk fibros)
- Finerenon (används för att behandla kronisk njursjukdom kopplad till typ 2-diabetes)
- Naloxegol (används för att behandla förstoppning orsakad av opioider)
- Avanafil, vardenafil (används för att behandla erektionsproblem [också känt som impotens])
- Sildenafil, tadalafil (används för att behandla erektionsproblem [också känt som impotens] eller pulmonell arteriell hypertoni [högt blodtryck i lungartären])
- Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam som tas genom munnen (används för att lindra ångest och/eller sömnsvärigheter)
- Tolvaptan används för att behandla hyponatremi (låga halter av natrium i blodet)

Varningar och försiktighet

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner, inklusive svåra allergiska reaktioner (så kallad anafylaxi) och allvarliga hudreaktioner (så kallad toxisk epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom), kan förekomma hos personer som tar detta läkemedel, även efter bara 1 dos. Sluta ta detta läkemedel och kontakta läkaren omedelbart om du får något av följande symtom på en allergisk reaktion.

- svårt att svälja eller andningssvärigheter
- svullnad i tunga, mun och ansikte
- trångghetskänsla i halsen
- heshet
- klåda
- hudutslag
- röd och smärtande hud
- blåsor och flagnande hud
- blåsor eller sår i mun eller på läppar

Leversjukdom

Tala om för läkare om du har eller har haft en leversjukdom. Avvikande leverenzymvärden, hepatit och gulsot har förekommit hos patienter som tagit ritonavir.

Njursjukdom

Tala om för läkare om du har eller har haft en njursjukdom.

Högt blodtryck

Tala om för din läkare om du har högt blodtryck. Läkaren kan behöva kontrollera ditt blodtryck innan du tar detta läkemedel och medan du tar det. Det har förekommit rapporter om högt blodtryck hos personer som tar detta läkemedel, särskilt hos äldre personer.

Risk för utveckling av humant immunbristvirus typ 1 (hiv-1) resistens

Om du har hiv-infektion som är obehandlad eller som inte är under kontroll, kan Paxlovid leda till att vissa hiv-läkemedel inte fungerar lika bra i framtiden.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 6 år eller barn och ungdomar från 6 år upp till 18 år som väger mindre än 20 kg eftersom detta läkemedel inte har studerats på denna grupp.

Andra läkemedel och Paxlovid

Det finns andra läkemedel som inte ska tas tillsammans med Paxlovid. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel:

- läkemedel som används för att behandla cancer, till exempel afatinib, abemaciclib, ceritinib, dasatinib, enkorafenib, fostamatinib, ibrutinib, ivosidenib, nilotinib, vinblastin och vinkristin
- läkemedel som används för att förtunna blodet (antikoagulantia), till exempel warfarin, rivaroxaban, dabigatran och apixaban
- läkemedel som används för att behandla kramper, till exempel divalproex, lamotrigin och klonazepam
- läkemedel som används för rökavvänjning, till exempel bupropion
- läkemedel som används för att behandla allergier, till exempel fexofenadin och loratadin
- läkemedel som används för att behandla svampinfektioner (antimykotika), till exempel itraconazol och vorikonazol
- läkemedel som används för att behandla parasitiska infektioner, till exempel albendazol
- läkemedel som används för att behandla Cushings syndrom – när kroppen producerar ett överskott av kortisol – till exempel ketokonazoltabletter
- läkemedel som används för att behandla hiv-infektion, till exempel efavirenz, maravirok, raltegravir, zidovudin och biktgravir/emtricitabin/tenofovir
- läkemedel som används för att behandla infektioner (som antibiotika och antimykobakteriella medel), till exempel atovakon, klaritromycin, erytromycin, fusidinsyra (som tas genom munnen eller ges intravenöst), bedakilin, rifabutin, delamanid och sulfametoxazol/trimetoprim
- läkemedel som används för att behandla schizofreni och onormala tankar eller känslor, till exempel klozapin
- läkemedel som används för att behandla psykiska störningar eller humörsvägningar (störningar med förändringar i stämningsläget), till exempel haloperidol, risperidon och tioridazin
- läkemedel som används för att behandla högt blodtryck i blodkärlen som försörjer lungorna, till exempel bosentan och riociguat
- läkemedel som används för att behandla högt blodtryck (hypertoni), till exempel amlodipin, diltiazem, felodipin, lerkandipin, nikardipin, nifedipin och verapamil
- läkemedel som används för att behandla hjärt- och/eller kärlsjukdom, till exempel aliskiren, tikagrelor, cilostazol och klopido­grel
- läkemedel som används för att behandla hjärtsjukdomar och korrigera oregelbundna hjärtslag, till exempel digoxin, amiodaron, flekainid och disopyramid
- läkemedel som används för att behandla cystisk fibros, till exempel ivakaftor, elxakaftor/tezakaftor/ivakaftor och tezakaftor/ivakaftor
- läkemedel som används för att behandla diabetes, till exempel saxagliptin
- läkemedel som används för att behandla infektioner med hepatit C-virus, till exempel glekaprevir/pibrentasvir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- läkemedel som används för att sänka kolesterolet i blodet, till exempel atorvastatin, fluvastatin, pravastatin och rosuvastatin
- läkemedel som används för att behandla migränanfall, till exempel rimegepant
- läkemedel som används för att behandla urininkontinens, till exempel darifenacin och solifenacin
- läkemedel som används för att behandla problem med psykisk hälsa, till exempel aripiprazol och brexpiprazol
- läkemedel som används för att hämma immunsystemet, till exempel ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus

- läkemedel som används för att behandla autoimmuna sjukdomar, däribland reumatoid artrit, psoriasisartrit och ulcerös kolit, till exempel tofacitinib och upadacitinib
- läkemedel som används för att behandla svår smärta, till exempel morfin, fentanyl, oxikodon, metadon, buprenorfin, andra morfinliknande läkemedel, petidin och piroxikam
- läkemedel som används som lugnande medel och sömnmedel, till exempel alprazolam, buspiron och zolpidem
- läkemedel som används för att behandla uppmärksamhetsstörning eller en sömnstörning som kallas narkolepsi, till exempel amfetamin
- steroider (inklusive kortikosteroider) som används för att behandla inflammation, till exempel budesonid, dexametason, flutikason, prednisolon och triamcinolon
- läkemedel som används för att behandla astma och andra lungrelaterade problem som KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom), till exempel salmeterol och teofyllin
- läkemedel som används för att behandla depression, till exempel amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin och sertralin
- läkemedel som används som ersättning för sköldkörtelhormoner (tyreoideahormoner), till exempel levotyroxin
- läkemedel som används för att behandla prostataförstoring, till exempel tamsulosin
- något av följande specifika läkemedel:
 - preventivmedel (oralt eller plåster) med etinylestradiol som används för att förhindra graviditet
 - midazolam givet som injektion (används för sedering [ett vaket men mycket avslappnat tillstånd av lugn eller dåsighet vid undersökningar eller ingrepp] eller narkos)

Många läkemedel interagerar med Paxlovid. **Ha en lista över dina läkemedel som du kan visa för läkare och apotekspersonal.** Börja inte ta ett nytt läkemedel utan att berätta det för din(a) läkare. Din(a) läkare kan berätta för dig om det är säkert att ta Paxlovid tillsammans med andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Det finns inte tillräckligt med information för att vara säker på att Paxlovid är säkert att använda vid graviditet. Om du är gravid rekommenderas det inte att du använder detta läkemedel om inte ditt tillstånd kräver denna behandling. Det är rekommenderat att du avstår från sexuell aktivitet eller använder preventivmedel medan du tar detta läkemedel och i 7 dagar efter fullföljd behandling, som en försiktighetsåtgärd. Om du tar ett hormonellt preventivmedel rekommenderas att du använder kondom eller annan icke-hormonell preventivmetod eftersom detta läkemedel kan minska effekten av det hormonella preventivläkemedlet. Din läkare kommer att ge dig råd om hur länge den här nödvändiga justeringen av dina preventivmedel ska pågå.

En liten mängd av Paxlovid passerar över till bröstmjölk. Du ska inte amma ditt barn medan du tar detta läkemedel och i 48 timmar efter fullföljd behandling, som en försiktighetsåtgärd.

Körförmåga och användning av maskiner

Paxlovid förväntas inte ha någon effekt på förmågan att köra bil eller använda maskiner.

Paxlovid innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Paxlovid innehåller natrium

Nirmatrelvir- och ritonavirtabletterna innehåller var för sig mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Paxlovid

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Paxlovid består av två läkemedel: nirmatrelvir och ritonavir.

En behandlingsomgång pågår i 5 dagar.

Svälj tabletterna hela. Tabletterna ska inte tuggas, delas eller krossas. Detta läkemedel kan tas med eller utan mat.

Rekommenderad dos

Vuxna

Den rekommenderade dosen är **2** rosa nirmatrelvir-tabletter med **1** vit ritonavirtablett genom munnen var 12:e timme (på morgonen och på kvällen).

Barn och ungdomar från 6 år till under 18 år

- Kroppsvikt på minst 20 kg men mindre än 40 kg:

Den rekommenderade dosen är **1** rosa nirmatrelvir-tablett med **1** vit ritonavirtablett genom munnen var 12:e timme (på morgonen och på kvällen).

- Kroppsvikt på minst 40 kg:

Den rekommenderade dosen är **2** rosa nirmatrelvir-tabletter med **1** vit ritonavirtablett genom munnen var 12:e timme (på morgonen och på kvällen).

Om du eller ditt barn har en njursjukdom ska dosen av Paxlovid sänkas. Tala med läkaren om vad som är en lämplig dos av PAXLOVID.

Allvarlig njursjukdom

Om du har en ALLVARLIG njursjukdom är den rekommenderade dosen **2** rosa nirmatrelvir-tabletter tillsammans med **1** vit ritonavirtablett via munnen en gång **dag 1** och därefter **1** rosa nirmatrelvir-tablett tillsammans med **1** vit ritonavirtablett en gång dagligen **dag 2 till 5**.

Om du har tagit för stor mängd av Paxlovid

Om du har tagit för mycket av detta läkemedel ska du genast kontakta läkare eller ta dig till närmaste akutmottagning.

Om du har glömt att ta Paxlovid

Om du missar en dos av detta läkemedel inom 8 timmar efter det att den vanligtvis tas, ta den så snart du kommer ihåg det. Om du missar en dos med mer än 8 timmar, hoppa över den missade dosen och ta nästa dos vid din vanliga tidpunkt. Ta inte 2 doser samtidigt.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Paxlovid

Sluta inte ta detta läkemedel utan att prata med läkare även om du känner dig bättre.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer:

- Diarré
- Kräkningar
- Illamående
- Förändrat smaksinne (till exempel metallisk, bitter smak)
- Huvudvärk

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer:

- Allergiska reaktioner
- Högt blodtryck
- Buksmärta
- Muskelsmärta
- Hudutslag (även rapporterad som del av allergisk reaktion)

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer:

- Allvarlig allergisk reaktion, så kallad anafylaxi (till exempel svullnad i tunga, mun och ansikte, svårt att svälja eller andningssvårigheter, trånghetskänsla i halsen eller heshet)
- Allvarliga hudreaktioner, så kallad toxisk epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom (till exempel röd och smärtande hud, blåsor och flagnande hud, blåsor eller sår i mun eller på läppar)
- Allmän sjukdomskänsla
- Klåda (även rapporterad som del av allergisk reaktion)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Paxlovid ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller blisterkartan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna i detta läkemedel är nirmatrelvir och ritonavir.
 - Varje rosa filmdragerad nirmatrelvir-tablett innehåller 150 mg nirmatrelvir.
 - Varje vit filmdragerad ritonavirtablett innehåller 100 mg ritonavir.
- Övriga innehållsämnen i nirmatrelvir-tabletten är mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat (se avsnitt 2 ”Paxlovid innehåller laktos”), kroskarmellosnatrium, kolloidal kiseldioxid och

- natriumstearyl fumarat (se avsnitt 2 ”Paxlovid innehåller natrium”). Filmdrageringen innehåller hydroxipropylmetylcellulosa, titandioxid, makrogol/polyetylenglykol och röd järnoxid.
- Övriga innehållsämnen i ritonavirtabletten är kopovidon, sorbitanmonolaurat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, kalciumvätefosfat, natriumstearyl fumarat. Filmdrageringen innehåller hypromellos, titandioxid, makrogol/polyetylenglykol, hydroxipropylcellulosa, talk, kolloidal vattenfri kiseldioxid och polysorbat 80.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade nirmatrelvir-tabletterna på 150 mg är rosa, ovala och präglade med ”PFE” på ena sidan och ”3CL” på den andra sidan.

De filmdragerade ritonavirtabletterna på 100 mg är vita till benvita, kapselformade och präglade med ”H” på ena sidan och ”R9” på den andra sidan.

Paxlovid filmdragerade tabletter finns i 5 dagliga blisterkartor med totalt 30 tabletter eller 20 tabletter förpackade i en kartong.

I förpackningen med 30 tabletter innehåller varje daglig blisterkarta 4 nirmatrelvir-tabletter (150 mg vardera) och 2 ritonavirtabletter (100 mg vardera) och anger vilka tabletter som ska tas på morgonen och kvällen (sol- och månsymboler).

I förpackningen med 20 tabletter innehåller varje daglig blisterkarta 2 nirmatrelvir-tabletter (150 mg vardera) och 2 ritonavirtabletter (100 mg vardera) och anger vilka tabletter som ska tas på morgonen och kvällen (sol- och månsymboler).

Paxlovid filmdragerade tabletter finns också i en blisterkarta för 5 dagar med totalt 11 tabletter förpackade i en kartong. Blisterkartan för 5 dagar innehåller 6 nirmatrelvir-tabletter (150 mg vardera) och 5 ritonavirtabletter (100 mg vardera) och anger vilka tabletter som ska tas en gång dagligen i 5 dagar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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 213344610

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Skanna koden med en mobil enhet för att få bipacksedeln på olika språk.



Webbadress: www.covid19oralrx.com/en

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Bilaga IV

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om begäran om ett års marknadsföringsskydd

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **ett års marknadsföringsskydd**

CHMP granskade de uppgifter som lämnats av innehavaren av godkännande för försäljning, med beaktande av bestämmelserna i artikel 14.11 i förordning (EG) nr 726/2004, och anser att den nya terapeutiska indikationen ger betydande kliniska fördelar jämfört med befintliga, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet