

▼ 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. LÄKEMEDLETS 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 som inte behöver syrgastillförsel och har ökad risk för sjukdomsprogression till svår covid-19 (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen 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. 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 Paxlovid.

Om patienten glömt att ta en dos av Paxlovid, 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 (eGFR \geq 60 till $<$ 90 ml/min). Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR \geq 30 till $<$ 60 ml/min) ska dosen Paxlovid sänkas till nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg var 12:e timme i 5 dagar för att undvika överexponering (denna dosjustering har inte testats kliniskt). Paxlovid bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion [eGFR $<$ 30 ml/min, inklusive patienter med terminal njursjukdom (ESRD) under hemodialys] (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Särskild uppmärksamhet för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion

Den dagliga blisterkartan innehåller två separata delar som vardera innehåller två tabletter med nirmatrelvir och en tablett med ritonavir motsvarande den dagliga administreringen av standarddosen. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska därför uppmärksammas på det faktum att endast en tablett med nirmatrelvir ska tas tillsammans med tabletten med ritonavir var 12:e timme.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Paxlovid 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).

Samtidig behandling med ritonavir- eller kobicistat-innehållande regim

Ingen dosjustering av Paxlovid 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.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Paxlovid för patienter under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

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.

Paxlovid 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 calcineurinhämmare 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 samtidigt 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 1 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. Samtida 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 nekrolys 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 Paxlovid och sätt in lämpliga läkemedel och/eller understödande vård.

Gravt nedsatt njurfunktion

Inga kliniska data finns tillgängliga från patienter med gravt nedsatt njurfunktion (inklusive patienter med ESRD). Baserat på farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2) kan användning av Paxlovid hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion leda till överexponering med potentiell toxicitet. Ingen rekommendation vad gäller dosjustering kunde utarbetas i detta skede i avvaktan på en särskild utredning. Paxlovid bör därför inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min, inklusive patienter med ESRD under hemodialys).

Gravt nedsatt leverfunktion

Inga farmakokinetiska och kliniska data finns tillgängliga från patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Paxlovid 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 iaktas vid administrering av Paxlovid 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

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

Nirmatrelvir- och ritonavirtabletterna innehåller var för sig mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, 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 1). Samtidig administrering av andra CYP3A4-substrat som kan leda till potentiellt signifikant interaktion (se tabell 1) 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 iakttas 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 1 är en vägledning och ska inte anses vara en uttömmande förteckning över alla läkemedel som är kontraindicerade eller kan interagera med nirmatrelvir/ritonavir.

Tabell 1: 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. Dosjustering bör övervägas baserat på patientens kliniska svar på metadonbehandling.

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
	↓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).
Antiastmatiska läkemedel	↓Teofyllin (43 %, 32 %)	En ökad dos av teofyllin kan krävas vid samtidig administrering med ritonavir, på grund av inducering av CYP1A2.

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C_{max}- förändring)	Kliniska kommentarer
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 1: 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 1: 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 1: 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 hämning 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 1: 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 leverenzymen) 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 1: 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 1: 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-desacetylrifabutinmetabolit (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 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
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, hjärtklappning och sinustakykardi. Undvik därför samtidig användning med Paxlovid.
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. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin eller verapamil ges samtidigt med ritonavir.
	↑Lerkanidipin	Med tanke på risken för en signifikant ökning av exponering av lerkanidipin och

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
		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 Conductance Regulator)	↑Elexakaftor/ tezakaftor/ivakaftor, ↑Ivakaftor, ↑Tezakaftor/ivakaftor	Minska dosen vid samtidig administrering med Paxlovid. Se respektive produktresumé för mer information.
	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,	Samtidig administrering av ritonavir resulterar troligen i förhöjda

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	↑Ergotamin, ↑Metylergonovin	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).
	↑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-

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
		eller andra icke-hormonella preventivmetoder övervägas vid samtidig användning av ritonavir i hög dos i enlighet med dess tidigare användning som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare. 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 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

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
		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.
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).
Opioidantagonister	↑Naloxegol	Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risk för symtom på opioidabstinens (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).

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
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 kontraindicerat (se avsnitt 4.3) och samtidig administrering av Paxlovid med parenteralt midazolam ska ske med försiktighet. Data från samtidig 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).

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
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 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.

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	↑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 Paxlovid och, som en försiktighetsåtgärd, i 7 dagar efter fullföljd behandling med Paxlovid.

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 Paxlovid och under en menstruationscykel efter avslutad behandling med Paxlovid (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 råttor (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 Paxlovid.

Amning

Nirmatrelvir och ritonavir utsöndras i bröstmjolk (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 med Paxlovid.

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 %).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

Biverkningarna i tabell 2 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 2: 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	Buksmärtor
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.

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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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 och XBB.1.5 utvärderades i Vero E6-TMPRSS2-celler vid närvaro av en P-gp-inhibitor. Nirmatrelvir hade ett median-EC₅₀-värde på 73 nM (intervall: 39–146 nM) mot Omikron-undervarianterna, vilket reflekterar EC₅₀-faldig värdeförändring $\leq 1,5$ 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 3 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}-klyvningsställena har inte förknippats med nirmatrelvirresistens i cellodling. Den kliniska betydelsen av dessa substitutioner är okänd.

Tabell 3: 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+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 tripla 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 allvarligare sjukdom, inklusive inläggning på sjukhus, dödsfall eller uppkomst av resistens.

Klinisk effekt

Effekten av Paxlovid är baserad på interimanalysen och den stödande 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 (BMI > 25 kg/m²), 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 BMI > 25 kg/m² (36 % ett BMI > 30 kg/m²); 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 log₁₀ kopior/ml (2,89). 27 % av deltagarna hade en virusmängd vid baslinjen på > 10⁷ (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 sjukdomskaraktistika 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 4 visas resultaten för det primära effektmåttet i mITT1-analyspopulationen för hela datasetet vid studiens slutförande.

Tabell 4: Effekteresultat avseende 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	

Tabell 4: Effektnytt resultat avseende 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)

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 5: 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.

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

Pediatrik population

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 medelvärdet för C_{max} och AUC_{inf} för nirmatrelvir vid steady-state 2,21 $\mu\text{g}/\text{ml}$ respektive 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Medianvärdet för tid till C_{max} (T_{max}) var 3,00 timmar. Det aritmetiska medelvärdet 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ respektive 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. 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 hydrolysisreaktioner 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

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.

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med 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 bröstmjolk. Den uppskattade mjolk 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 itrakonazol (CYP3A-hämmare) och karbamazepin (CYP3A-inducerare). Test-/referenskvoterna av det justerade geometriska medelvärdet 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 medelvärdet 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 medelvärdet 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 medelvärdet 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 medelvärdet 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 (AUC_{24}) 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 leverenzym. Hyperplasi av näthinnans pigmentepitel och näthinne degenerering 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. Uvecklingstoxiciteten 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

Natriumstearylfumarat

Filmdragering:

Hydroxipropylmetylcellulosa (E464)

Titandioxid (E171)

Makrogol/polyetylenglykol (E1521)

Röd järnoxid (E172)

Ritonavir filmdragerade tabletter

Tablettkärna:

Kopovidon

Sorbitanlaurat

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551)

Kalciumvätefosfat

Natriumstearylfumarat

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 med 30 tabletter.

Paxlovid är förpackad i kartonger som innehåller 5 blisterkartor med den dagliga dosen, totalt 30 tabletter.

Varje daglig blisterkarta innehåller 4 nirmatrelvir-tabletter och 2 ritonavirtabletter till morgon- och kvällsdosen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktio

Inga särskilda anvisningar för destruktio.

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

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

3.10.2024

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