

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver lyserød, filmovertrukken tablet indeholder 150 mg nirmatrelvir.

Hver hvid, filmovertrukken tablet indeholder 100 mg ritonavir.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Nirmatrelvir

Filmovertrukken tablet (tablet).

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

Ritonavir

Filmovertrukken tablet (tablet).

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Paxlovid er indiceret til behandling af coronavirussygdom 2019 (COVID-19) hos voksne, som ikke kræver supplerende ilt, og som har øget risiko for progression til alvorlig COVID-19 (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er 300 mg nirmatrelvir (2 tabletter à 150 mg) sammen med 100 mg ritonavir (1 tablet à 100 mg), der alle tages oralt samtidigt hver 12. time i 5 dage. Paxlovid skal administreres hurtigst muligt efter at COVID-19-diagnosen er stillet, og inden for 5 dage efter symptomdebut. Det anbefales at gennemføre det fulde 5-dages behandlingsforløb, også selvom patienten kræver hospitalsindlæggelse på grund af alvorlig eller kritisk COVID-19 efter påbegyndelse af behandling med Paxlovid.

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Paxlovid er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (eGFR \geq 60 til $<$ 90 ml/min). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR \geq 30 til $<$ 60 ml/min) skal dosis af Paxlovid reduceres til nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg hver 12. time i 5 dage for at undgå overeksponering (denne dosisjustering er ikke blevet klinisk testet). Paxlovid bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion [eGFR $<$ 30 ml/min, herunder patienter med terminal nyresygdom (ESRD) i hæmodialyse] (se pkt. 4.4 og 5.2).

Særlig advarsel til patienter med moderat nedsat nyrefunktion

Dagsdosis-blisterpakningen indeholder 2 separate dele, som hver indeholder 2 tabletter med nirmatrelvir og 1 tablet med ritonavir, hvilket svarer til den daglige standarddosis. Derfor skal patienter med moderat nedsat nyrefunktion gøres opmærksomme på, at de kun skal tage 1 tablet med nirmatrelvir sammen med ritonavir-tabletten hver 12. time.

Nedsat leverfunktion

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

Samtidig behandling med produkter, som indeholder ritonavir eller cobicistat

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

Pædiatrisk population

Paxlovids sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år er ikke blevet fastlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for alvorlige bivirkninger som følge af interaktioner med andre lægemidler

Håndteringen af lægemiddelinteraktioner hos højrisiko COVID-19-patienter, der får flere samtidige lægemidler, kan være kompleks og kræve en grundig forståelse af interaktionen og omfanget af interaktionen med alle samtidige lægemidler. Hos visse patienter bør en multidisciplinær tilgang (med involvering af f.eks. læger og specialister i klinisk farmakologi) overvejes i forbindelse med håndteringen af lægemiddelinteraktioner, især hvis samtidige lægemidler seponeres, dets dosis reduceres, eller hvis overvågning af bivirkninger er nødvendig.

Paxlovids virkning på andre lægemidler

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

Samtidig administration af Paxlovid med calcineurinhæmmere og mTOR-hæmmere

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

Andre lægemidlers virkning på Paxlovid

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

Sådanne interaktioner kan medføre:

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

Tabel 1 angiver lægemidler, der er kontraindiceret til samtidig anvendelse med nirmatrelvir/ritonavir og angiver potentielt signifikante interaktioner med andre lægemidler (se pkt. 4.5). Der skal tages højde for potentielle interaktioner med andre lægemidler før og under behandling med Paxlovid; lægemidler administreret samtidigt, skal vurderes under behandling med Paxlovid, og patienten skal overvåges for bivirkninger, der er forbundet med de lægemidler, der anvendes samtidigt.

Overfølsomhedsreaktioner

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

Svært nedsat nyrefunktion

Der foreligger ingen kliniske data hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (herunder patienter med ESRD). Baseret på farmakokinetiske data (se pkt. 5.2), kan anvendelse af Paxlovid hos patienter med svært nedsat nyrefunktion føre til overeksponering med risiko for toksicitet. Der findes på nuværende tidspunkt

ingen anbefalinger til dosisjustering og der afventes resultater herom. Paxlovid bør derfor ikke anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR<30 ml/min), herunder patienter med ESRD i hæmodialyse).

Svært nedsat leverfunktion

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

Hepatotoksicitet

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

Forhøjet blodtryk

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

Risiko for udvikling af hiv-1-resistens

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

Hjælpstoffer

Nirmatrelvir-tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på Paxlovid

Nirmatrelvir og ritonavir er CYP3A-substrater.

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

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

Paxlovids virkning på andre lægemidler

Lægemidler, som er CYP3A4-substrater

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) er en stærk hæmmer af CYP3A og øger plasmakoncentrationerne af lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A. Samtidig administration af nirmatrelvir/ritonavir med lægemidler, hvis clearance er stærkt afhængig af CYP3A, og for hvilke forhøjede plasmakoncentrationer er

forbundet med alvorlige og/eller livstruende hændelser, er derfor kontraindiceret (se tabel 1). Samtidig administration af andre CYP3A4-substrater, der kan medføre potentielt signifikant interaktion (se tabel 1), bør kun overvejes, hvis fordelene opvejer risiciene.

Lægemidler, som er CYP2D6-substrater

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

Lægemidler, som er P-glykoproteinsubstrater

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

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

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

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

Listen over lægemidler i tabel 1 er vejledende og ikke en udtømmende liste over alle lægemidler, der er kontraindicerede eller potentielt kan interagere med nirmatrelvir/ritonavir.

Tabel 1: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C _{max})	Klinisk rationale
Adrenerg α1-receptorantagonist	↑Alfuzosin	Forhøjede plasmakonzentrationer af alfuzosin kan medføre alvorlig hypotension og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑Tamsulosin	Tamsulosin metaboliseres i udstrakt grad, hovedsageligt af CYP3A4 og CYP2D6, som begge hæmmes af ritonavir. Undgå samtidig brug med Paxlovid.
Amfetaminderivater	↑Amfetamin	Det er sandsynligt, at ritonavir administreret ved høje doser i overensstemmelse med den tidligere anvendelse som et antiretroviralt middel vil hæmme CYP2D6, og som følge heraf forventes det at øge plasmakonzentrationerne af amfetamin og derivater heraf. Nøje overvågning af bivirkninger anbefales, når disse

Tabel 1: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
		lægemidler administreres sammen med Paxlovid.
Analgetika	↑Buprenorphin (57 %, 77 %)	Stigninger i buprenorphins og dens aktive metabolits plasmaniveauer førte ikke til klinisk signifikante farmakodynamiske ændringer hos en gruppe af opioid-tolerante patienter. Tilpasning af buprenorphins dosis er derfor muligvis unødvendig, når de to doseres sammen.
	↑Fentanyl, ↑Oxycodon	Ritonavir hæmmer CYP3A4, og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af disse narkotiske analgetika. Hvis samtidig brug med Paxlovid er nødvendig, skal det overvejes at nedsætte dosis af disse narkotiske analgetika, samt nøje at overvåge terapeutisk virkning og bivirkninger (herunder respirationsdepression). Der henvises til de enkelte produktresuméer for yderligere oplysninger.
	↓Methadon (36 %, 38 %)	En øget methadondosis kan være nødvendig ved samtidig administration med ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker på grund af induktion af glukuronidering. Dosisjustering bør overvejes på baggrund af patientens kliniske respons på methadonbehandlingen.
	↓Morphin	Morphinkoncentrationerne kan blive nedsat som følge af induktion af glukuronidering forårsaget af samtidigt administreret ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker.
	↑Pethidin	Samtidig administration kan resultere i øgede eller forlængede opioide virkninger. Hvis samtidig brug er nødvendig, skal det overvejes at nedsætte dosis af pethidin. Overvåg for respirationsdepression og sedation.
	↓Piroxicam	Nedsat eksponering af piroxicam på grund af CYP2C9-induktion af Paxlovid.
Antianginøse lægemidler	↑Ranolazin	På grund af ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationerne af ranolazin at stige. Samtidig administration med ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Table 1: Interaction with other drugs and other forms of interaction

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
Antiarytmika	↑Amiodaron ↑Flecainid	På grund af risikoen for væsentlige stigninger i eksponeringen for amiodaron eller flecainid og de dermed relaterede bivirkninger bør samtidig administration undgås, medmindre der er mulighed for en tværfaglig konsultation til at guide administrationen sikkert.
	↑Digoxin	Denne interaktion kan skyldes modifikation af P-gp-medieret digoxinefflux forårsaget af ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker. Digoxin-koncentrationen forventes at stige. Overvåg koncentrationen af digoxin, hvis dette er muligt, og digoxins sikkerhed og virkning.
	↑Disopyramid	Ritonavir kan øge plasmakoncentrationerne af disopyramid, hvilket kan resultere i en øget risiko for bivirkninger som f.eks. hjertearytmier. Der skal udvises forsigtighed, og overvågning af den terapeutiske koncentration af disopyramid anbefales hvis muligt.
	↑Dronedaron, ↑Propafenon, ↑Kinidin	Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af dronedaron, propafenon og kinidin og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Lægemidler mod astma	↓Theophyllin (43 %, 32 %)	Øget dosering af theophyllin kan være nødvendig ved samtidig administration med ritonavir på grund af induktion af CYP1A2.
Lægemidler mod cancer	↑Abemaciclib	Serumkoncentrationerne kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A4. Samtidig administration af abemaciclib og Paxlovid bør undgås. Hvis det vurderes, at samtidig administration ikke kan undgås, henvises til abemaciclib produktresuméet for dosisjusteringsanbefalinger. Monitorér for abemaciclib-relaterede bivirkninger.
	↑Afatinib	Serumkoncentrationerne kan øges på grund af ritonavirs hæmning af brystcancer-resistensprotein (BCRP) og P-gp. Størrelsen af stigningen i AUC og C _{max} afhænger af tidspunktet for administration af ritonavir. Der skal udvises forsigtighed ved admini-

Table 1: Interaction with other drugs and other forms of interaction

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C _{max})	Klinisk rationale
		stration af afatinib sammen med Paxlovid (se produktresuméet for afatinib). Der skal monitoreres for afatinib-relaterede bivirkninger.
	↑Apalutamid	Apalutamid er en moderat til stærk CYP3A4-induktor, og dette kan føre til nedsat eksponering af nirmatrelvir/ritonavir og potentielt give et fald i virologisk respons. Derudover kan serumkoncentrationerne af apalutamid øges ved samtidig administration med ritonavir, hvilket medfører risiko for alvorlige bivirkninger, herunder krampeanfald. Samtidig administration af Paxlovid og apalutamid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑Ceritinib	Serumkoncentrationerne af ceritinib kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp. Der skal udvises forsigtighed ved administration af ceritinib sammen med Paxlovid. Se produktresuméet for ceritinib vedrørende anbefalinger for dosisjustering. Der skal monitoreres for ceritinib-relaterede bivirkninger.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastin, ↑Vincristin	Ved samtidig administration med ritonavir kan serumkoncentrationerne øges, hvilket resulterer i en potentiel øget forekomst af bivirkninger.
	↑Encorafenib ↑Ivosidenib	Serumkoncentrationerne af encorafenib eller ivosidenib kan øges ved samtidig administration med ritonavir, hvilket kan øge risikoen for toksicitet, herunder risikoen for alvorlige bivirkninger, såsom forlænget QT-interval. Undgå samtidig administration af encorafenib eller ivosidenib. Hvis fordelene vurderes at opveje risikoen, og ritonavir skal anvendes, skal patienten sikkerhedsovervåges omhyggeligt.
	Enzalutamid	Enzalutamid er en stærk CYP3A4-induktor, og dette kan føre til nedsat eksponering for Paxlovid, potentielt tab af virologisk respons og potentiel resistens. Samtidig anvendelse af enzalutamid og Paxlovid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑Fostamatinib	Samtidig administration af fostamatinib og ritonavir kan øge eksponeringen for

Tabel 1: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
		fostamatinib-metabolit R406, hvilket medfører dosisrelaterede bivirkninger, såsom hepatotoksicitet, neutropeni, hypertension eller diarré. Se produktresuméet for fostamatinib for anbefalinger om dosisreduktion i tilfælde af sådanne hændelser.
	↑Ibrutinib	Serumkoncentrationerne af ibrutinib kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A, hvilket resulterer i øget risiko for toksicitet, inklusive risiko for tumorlysesyndrom. Samtidig administration af ibrutinib og ritonavir bør undgås. Hvis fordelingen vurderes at opveje risikoen, og ritonavir skal anvendes, reduceres ibrutinib-dosis til 140 mg og patienten monitoreres nøje for toksicitet.
	↑Neratinib	Serumkoncentrationerne kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A. Samtidig administration af neratinib og Paxlovid er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, herunder hepatotoksicitet (se pkt. 4.3).
	↑Venetoclax	Serumkoncentrationerne kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A, hvilket resulterer i øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under optitreringsfasen og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3 og produktresuméet for venetoclax). For patienter, der har afsluttet optitreringsfasen og har en stabil daglig dosis venetoclax, skal venetoclax-dosis reduceres til 100 mg eller derunder (eller med mindst 75%, hvis dosis allerede er justeret af andre årsager), når det anvendes sammen med stærke CYP3A-hæmmere.
Antikoagulantia	↑Apixaban	Kombinerede P-gp- og stærke CYP3A4-hæmmere øger niveauerne af apixaban i blodet og øger risikoen for blødning. Dosisanbefalingerne for samtidig administration af apixaban med Paxlovid afhænger af apixabandosen. Ved apixabandoser på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt reduceres apixabandosis med 50 %. Hos patienter, som allerede tager apixaban 2,5 mg to gange dagligt, skal

Table 1: Interaction with other drugs and other forms of interaction

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
		samtidig administration med Paxlovid undgås.
	↑Dabigatran (94 %, 133 %)*	Samtidig administration af Paxlovid forventes at øge dabigatrankoncentrationer, hvilket resulterer i en øget risiko for blødning. Reducer dosis af dabigatran eller undgå samtidig brug.
	↑Rivaroxaban (153 %, 53 %)	Hæmning af CYP3A og P-gp medfører øget plasmaniveau og farmakodynamisk virkning af rivaroxaban, som kan medføre en øget risiko for blødning. Derfor bør Paxlovid ikke anvendes hos patienter, som får rivaroxaban.
	Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9 %, 9 %), ↓↔R-Warfarin (33 %)	Induktion af CYP1A2 og CYP2C9 giver lavere koncentrationer af R-warfarin, mens der kun er registreret en lille farmakokinetisk virkning i forbindelse med S-warfarin ved samtidig administration med ritonavir. Lavere koncentrationer af R-warfarin kan medføre reduceret antikoagulation, hvorfor det anbefales at monitorere antikoagulationsparametre ved samtidig administration af warfarin og ritonavir.
Antikonvulsiva	Carbamazepin*, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon	Carbamazepin nedsætter AUC og C_{max} for nirmatrelvir med henholdsvis 55 % og 43 %. Phenobarbital, phenytoin og primidon er stærke CYP3A4-induktorer, og dette kan føre til nedsat eksponering af nirmatrelvir/ritonavir og potentielt fald i virologisk respons. Samtidig administration af carbamazepin, phenobarbital, phenytoin og primidon med Paxlovid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑Clonazepam	Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis af clonazepam ved samtidig administration med Paxlovid, og klinisk monitorering anbefales.
	↓Divalproex, Lamotrigin	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker inducerer oxidation via CYP2C9 og glukuronidering og forventes som følge heraf at sænke plasmakoncentrationerne af antikonvulsiva. Nøjagtig overvågning af serumniveau og terapeutisk virkning anbefales, når disse lægemidler administreres sammen med ritonavir.

Tabel 1: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Table 1: Interaction with other drugs and other forms of interaction

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

Tabel 1: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Table 1: Interaction with other drugs and other forms of interaction

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

Tabel 1: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Tabel 1: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Tabel 1: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Tabel 1: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Tabel 1: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
		rådføres med en multidisciplinær gruppe for at håndtere kompleksiteten af samtidig administration (se pkt. 4.4).
Hæmmere af Januskinase (JAK)	↑Tofacitinib	Dosisjustering af tofacitinib anbefales. Der henvises til produktresuméet for tofacitinib for yderligere oplysninger.
	↑Upadacitinib	Dosisanbefalingerne for samtidig administration af upadacitinib med Paxlovid afhænger af indikationen for upadacitinib. Der henvises til produktresuméet for upadacitinib for yderligere oplysninger.
Lipidmodificerende midler	↑Lomitapid	CYP3A4-hæmmere øger lomitapids eksponering og stærke hæmmere øger eksponeringen cirka 27 gange. På grund af ritonavirs CYP3A hæmning forventes koncentrationerne af lomitapid at stige. Samtidig administration af Paxlovid med lomitapid er kontraindiceret (se produktresuméet for lomitapid) (se pkt. 4.3).
Lægemidler mod migræne	↑Eletriptan	Samtidig administration af eletriptan inden for mindst 72 timer efter Paxlovid er kontraindiceret på grund af risikoen for alvorlige bivirkninger, herunder kardiovaskulære og cerebrovaskulære hændelser (se pkt. 4.3).
	↑Rimegepant	Undgå samtidig brug med Paxlovid.
Mineralokortikoid-receptorantagonister	↑Finerenon	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af risikoen for alvorlige bivirkninger, herunder hyperkaliæmi, hypotension og hyponatriæmi (se pkt. 4.3).
Muskarinreceptorantagonister	↑Darifenacin	På grund af risikoen for en væsentlig stigning i eksponeringen for darifenacin og de dermed relaterede bivirkninger bør samtidig administration undgås, medmindre der er mulighed for en tværfaglig konsultation til at guide administrationen sikkert.
	↑Solifenacin	På grund af risikoen for en væsentlig stigning i eksponeringen for solifenacin og de dermed relaterede bivirkninger bør samtidig administration undgås, medmindre der er mulighed for en tværfaglig konsultation til at guide administrationen sikkert.

Table 1: Interaction with other drugs and other forms of interaction

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
Neuropsykiatriske midler	↑Aripiprazol, ↑Brexipiprazol	Dosisjustering af aripiprazol og brexpiprazol anbefales. Der henvises til produktresuméet for aripiprazol eller brexpiprazol for yderligere oplysninger.
	↑Cariprazin	Samtidig administration er kontraindiceret som følge af øget plasmæksponering for cariprazin og dets aktive metabolitter (se pkt. 4.3).
Opioidantagonister	↑Naloxegol	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af risikoen for opioidabstøns-symptomer (se pkt. 4.3).
Phosphodiesterase-hæmmere (PDE5-hæmmere)	↑Avanafil (13 gange, 2,4 gange), ↑Sildenafil (11 gange, 4 gange), ↑Tadalafil (124 %, ↔), ↑Vardenafil (49 gange, 13 gange)	Samtidig administration af avanafil, sildenafil, tadalafil, og vardenafil med Paxlovid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Sedativa/hypnotika	↑Alprazolam (2,5 gange, ↔)	Metabolismen af alprazolam blev hæmmet efter introduktion af ritonavir. Der skal udvises forsigtighed i de første mange dage, når alprazolam administreres sammen med ritonavir ved høje doser i overensstemmelse med den tidligere anvendelse som et antiretroviralt middel eller som en farmakokinetisk forstærker, inden induktion af alprazolammetabolismen er indtruffet.
	↑Buspiron	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt middel hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af buspiron. Nøje overvågning af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når buspiron administreres sammen med ritonavir.
	↑Clorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam	Samtidig administration af ritonavir medfører sandsynligvis forhøjede plasmakoncentrationer af clorazepat, diazepam, estazolam, og flurazepam og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑Oral midazolam (1330 %, 268 %)* og parenteral midazolam	Midazolam metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4. Samtidig administration af Paxlovid kan forårsage en stor stigning i koncentrationerne af midazolam. Plasmakoncentrationerne af midazolam forventes at være signifikant højere, når midazolam gives oralt. Derfor er samtidig

Tabel 1: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
		<p>administration af Paxlovid med oralt administreret midazolam kontraindiceret (se pkt. 4.3), hvorimod der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Paxlovid og parenteral midazolam. Data fra samtidig anvendelse af parenteral midazolam med andre proteasehæmmere tyder på en mulig stigning på 3–4 gange i plasmaniveauerne for midazolam. Hvis Paxlovid administreres samtidig med parenteral midazolam, bør det gøres på en intensivafdeling (ICU) eller under lignende forhold, der sikrer tæt klinisk monitorering og passende medicinsk behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, specielt hvis der administreres mere end en enkelt dosis midazolam.</p>
	↑Triazolam (> 20 gange, 87 %)	Samtidig administration af ritonavir medfører sandsynligvis forhøjede plasmakoncentrationer af triazolam og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Sovemidler	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem og ritonavir kan administreres samtidigt under nøje overvågning med hensyn til forstærkede sedative virkninger.
Lægemiddel til rygeophør	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion metaboliseres hovedsageligt af CYP2B6. Samtidig administration af bupropion og gentagne doser af ritonavir forventes at nedsætte bupropion-niveauer. Disse effekter menes at repræsentere induktion af bupropion metabolisme. Den anbefalede dosis af bupropion skal dog ikke overskrides, idet ritonavir også har vist sig at hæmme CYP2B6 <i>in vitro</i> . I modsætning til langvarig administration af ritonavir var der ingen signifikant interaktion med bupropion efter kortvarig administration af lave doser af ritonavir (200 mg 2 gange dagligt i 2 dage), hvilket tyder på, at reduktion af bupropion-koncentrationer kan begynde adskillige dage efter initiering af samtidig administration af ritonavir.
Steroider	Budesonid,	Systemiske virkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings

Tabel 1: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
	Inhaleret, injiceret eller intranasal fluticasonpropionat, Triamcinolon	syndrom og binyrebarksuppression (der blev registreret et fald i plasmakortisol-niveauer på 86 %) er rapporteret hos patienter, der får ritonavir og inhaleret eller intranasal fluticasonpropionat. Lignende virkninger kan også forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres af CYP3A, f.eks. budesonid og triamcinolon. Samtidig administration af ritonavir ved høje doser i overensstemmelse med den tidligere anvendelse som et antiretroviralt middel eller som en farmakokinetisk forstærker og disse glukokortikoider bør derfor ikke anvendes, medmindre den potentielle fordel ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider. Det bør overvejes at reducere dosis af glukokortikoidet samtidig med tæt monitorering af lokale og systemiske bivirkninger eller at skifte til et glukokortikoid, som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). Endvidere kan det i tilfælde af behandlingsophør med glukokortikoider være nødvendigt, at nedtrapning sker gradvist over en længere periode.
	↑Dexamethason	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt middel hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af dexamethason. Nøje overvågning af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når dexamethason administreres sammen med ritonavir.
	↑Prednisolon (28%, 9%)	Nøje overvågning af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når prednisolon administreres samtidigt med ritonavir. AUC for metabolitten prednisolon steg med 37 % og 28 % efter henholdsvis 4 og 14 dage med ritonavir.
Thyreoideahormon substitutionsbehandling	Levothyroxin	Der er rapporteret postmarketingtilfælde, som tyder på en potentiel interaktion mellem levothyroxin og produkter, der indeholder ritonavir. Thyreoidea-stimulerende hormon (TSH) skal som

Tabel 1: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemidler i den respektive klasse (ændring i AUC, ændring i C_{max})	Klinisk rationale
		minimum monitoreres hos patienter i behandling med levothyroxin den første måned efter start og/eller afslutning på ritonavirbehandling.
Vasopressinreceptor-antagonister	↑Tolvaptan	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af risikoen for dehydrering, hypovolæmi og hyperkaliæmi (se pkt. 4.3).

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

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

Kvinder i den fertile alder

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

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

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

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

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

Tabeloversigt over bivirkninger

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

Bivirkningerne, der fremgår af tabel 2 nedenfor, er angivet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder er defineret på følgende måde: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Bivirkninger med Paxlovid

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

* Disse bivirkninger er også manifestationer af overfølsomhedsreaktioner.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

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

Antiviral aktivitet

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

Nirmatrelvirs antivirale aktivitet mod omikron-undervarianterne BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1 og XBB.1.5 blev vurderet i Vero E6-TMPRSS2-celler under tilstedeværelse af en P-gp-hæmmer. Nirmatrelvir havde en median EC₅₀-værdi på 73 nM (interval: 39-146 nM) mod omikron-undervarianterne, hvilket afspejler ændringer $\leq 1,5$ gange i EC₅₀-værdien i forhold til USA-WA1/2020-isolatet.

Derudover blev nirmatrelvirs antivirale aktivitet mod SARS CoV-2-varianterne alfa, beta, gamma, delta, lambda, my og omikron BA.1 vurderet i Vero E6 P-gp *knockout*-celler. Nirmatrelvir havde en median EC₅₀-værdi på 25 nM (interval: 16-141 nM). Beta-varianten var den mindst følsomme af de testede varianter, med

en ændring på 3,7 gange i EC₅₀-værdien i forhold til USA-WA1/2020. De øvrige varianter havde ændringer ≤ 1,1 gange i EC₅₀-værdien i forhold til USA-WA1/2020.

Antiviral resistens i cellekultur og biokemiske analyser

SARS-CoV-2 M^{Pro}-rester, som potentielt kan være forbundet med nirmatrelvirresistens, er blevet identificeret ved hjælp af forskellige metoder herunder SARS-CoV-2-resistensselektion, testning af rekombinante SARS-CoV-2-vira med M^{Pro}-substitutioner og biokemiske analyser med rekombinant SARS-CoV-2 M^{Pro} indeholdende aminosyresubstitutioner. Tabel 3 viser M^{Pro}-substitutioner og kombinationer af M^{Pro}-substitutioner, som er blevet observeret i nirmatrelvirselektionen SARS-CoV-2 i cellekultur. Individuelle M^{Pro}-substitutioner er anført, uanset om de forekom alene eller i kombination med andre M^{Pro}-substitutioner. Bemærk, at M^{Pro} S301P- og T304I-substitutionerne overlapper P6- og P3-positionerne på nsp5/nsp6-spaltningstedet, der er placeret ved C-terminalen på M^{Pro}. Substitutioner ved andre M^{Pro}-spaltningsteder er ikke blevet forbundet med nirmatrelvirresistens i cellekultur. Den kliniske betydning af disse substitutioner kendes ikke.

Tabel 3: SARS-CoV-2 M^{Pro}-aminosyresubstitutioner selekteret af nirmatrelvir i cellekultur (med EC₅₀-foldændring > 5)

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

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

Rebound af viral-load

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

Klinisk virkning

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

Deltagerne blev randomiseret (1:1) til at få Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) eller placebo oralt hver 12. time i 5 dage. Det primære effektendepunkt var andelen af deltagere med COVID-19-relateret

hospitalsindlæggelse eller død uanset årsag til og med dag 28. Analysen blev udført med det modificerede *intent-to-treat* (mITT)-analysesæt (alle behandlede deltagere med symptomdebut ≤ 3 dage, som ved *baseline* hverken fik eller forventedes at få terapeutisk COVID-19-behandling med mAb), mITT1-analysesættet (alle behandlede deltagere med symptomdebut ≤ 5 dage, som ved *baseline* hverken fik eller forventedes at få terapeutisk COVID-19-behandling med mAb) og mITT2-analysesættet (alle behandlede deltagere med symptomdebut ≤ 5 dage).

I alt blev 2 113 deltagere randomiseret til at få enten Paxlovid eller placebo. Ved *baseline* var gennemsnitsalderen 45 år; hvoraf 12 % af deltagerne var i alderen 65 år og derover (3 % var i alderen 75 år og derover); 51 % var mænd; 71 % var hvide, 4 % var sorte eller afroamerikanere, 15 % var asiater og 41 % var latinamerikanere. 67 % af deltagerne havde symptomdebut ≤ 3 dage før starten af forsøgsbehandlingen; 80 % havde et BMI ≥ 25 kg/m² (36 % havde et BMI ≥ 30 kg/m²); 11 % havde diabetes mellitus; mindre end 1 % af forsøgspopulationen havde en immundefekt, 49 % af deltagerne var serologisk negative ved *baseline* og 49 % var serologisk positive. Den gennemsnitlige (SD) virale-load ved *baseline* var 4,71 log₁₀ kopier/ml (2,89). 27 % af deltagerne havde ved *baseline* en viral-load på $> 10^7$ (kopier/ml). 6,0 % af deltagerne enten fik eller forventedes at få terapeutisk COVID-19-behandling med mAb på tidspunktet for randomisering og blev udeladt fra mITT- og mITT1-analyserne. Den primære SARS-CoV-2 variant i begge behandlingsarme var delta (99 %), hovedsagligt clade 21J.

Demografi og sygdoms karakteristika ved *baseline* var afstemt mellem Paxlovid- og placebo gruppen.

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

Tabel 4 viser resultaterne af det primære endepunkt i mITT1-analysepopulationen for det fulde datasæt efter den endelige afslutning af forsøget.

Tabel 4: Effektdata hos ikke-hospitalsindlagte voksne med COVID-19 doseret inden for 5 dage efter symptomdebut, som ikke fik COVID-19-behandling med mAb ved *baseline* (mITT1-analysesæt^b)

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

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

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

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

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

Table 5: Progression af COVID-19 (hospitalsindlæggelse eller død) til og med dag 28 hos symptomatiske voksne med øget risiko for progression til alvorlig sygdom; mITT1-analysesæt

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

Forkortelser: CI = konfidensinterval; COVID-19 = Coronavirus sygdom 2019; mITT1 = modificeret *intent-to-treat* 1. (alle deltagere, der blev randomiseret til forsøgslægemiddel, og som tog mindst 1 dosis forsøgslægemiddel, og som ved baseline hverken fik eller forventedes at få terapeutisk COVID-19-behandling med monoklonale antistoffer, og som blev behandlet ≤ 5 dage efter COVID-19-symptomdebut).

Seropositivitet blev defineret, hvis resultaterne var positive i en serologisk immunanalyse, som var specifik for værtsantistoffer mod enten S- eller N-virusproteiner.

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

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

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

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

Absorption

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

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

Virkning af føde på oral absorption

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

Fordeling

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

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

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

Specifikke populationer

Alder og køn

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

Racemæssige eller etniske grupper

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Patienter med nedsat leverfunktion

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

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

Ammende mødre

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

Interaktionsforsøg udført med nirmatrelvir/ritonavir

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

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

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

Nirmatrelvir/ritonavirs virkning på andre lægemidler blev vurderet med midazolam (CYP3A-substrat), dabigatran (P-gp-substrat) og rosuvastatin (OATP1B1-substrat). Test/referenceforholdet for den justerede geometriske gennemsnitlige AUC_{inf} og C_{\max} for midazolam var henholdsvis 1430,02 % og 368,33 %, når

midazolam blev givet samtidig med flere doser nirmatrelvir/ritonavir sammenlignet med midazolam givet alene. Test/referenceforholdet for den justerede geometriske gennemsnitlige AUC_{inf} og C_{max} for dabigatran var henholdsvis 194,47 % og 233,06 %, efter administration af dabigatran med flere doser nirmatrelvir/ritonavir sammenlignet med administration af dabigatran alene. Test/referenceforholdene for den justerede geometriske gennemsnitlige AUC_{inf} og C_{max} for rosuvastatin var henholdsvis 131,18 % og 212,44 % efter administration af rosuvastatin med flere doser nirmatrelvir/ritonavir sammenlignet med administration af rosuvastatin alene.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

Nirmatrelvir

Toksicitets- og genotoksicitetsforsøg med gentagne doser viste ingen risiko som følge af nirmatrelvir. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger i undersøgelser af fertilitet, embryoføtal udvikling eller præ- og postnatal udvikling hos rotter. Et forsøg med drægtige kaniner viste en negativ indvirkning i form af nedsat føtal legemsvægt ved fravær af signifikant maternel toksicitet. Systemisk eksponering (AUC_{24}) hos kaniner med den maksimale dosis uden negativ indvirkning i form af nedsat føtal legemsvægt blev estimeret til at være ca. 3 gange højere end eksponering hos mennesker ved den anbefalede terapeutiske dosis af Paxlovid.

Der er ikke udført karcinogenicitetsforsøg med nirmatrelvir.

Ritonavir

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Nirmatrelvir filmovertrukne tabletter

Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk cellulose
Lactosemonohydrat
Croscarmellosematrium
Silica, kolloid
Natriumstearylfumarat

Filmovertræk:

Hydroxypropylmethylcellulose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol/polyethylenglycol (E1521)
Rød jernoxid (E172)

Ritonavir filmovertrukne tabletter

Tabletkerne:

Copovidon
Sorbitanlaurat
Silica, kolloid vandfri (E551)
Calciumhydrogenphosphat
Natriumstearylfumarat

Filmovertræk:

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol/polyethylenglycol (E1521)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Talcum (E553b)
Silica, kolloid vandfri (E551)
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

OPA/Al/PVC-folieblisterkort med 30 tabletter.

Paxlovid er pakket i æsker, der indeholder 5 dagsdosis-blisterkort med 30 tabletter.

Hvert dagligt blisterkort indeholder 4 nirmatrelvir-tabletter og 2 ritonavir-tabletter til en dosis morgen og aften.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1625/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. januar 2022

Dato for seneste fornyelse: 28. november 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

3. oktober 2024

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